

Série A, N° 3925

N° d'ordre : 4776

THÈSES

PRÉSENTÉES A

LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE

L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean BAGOT

1^{re} THÈSE - *DIACIDES INDOLIQUES ET DÉRIVÉS
CORRESPONDANTS (Synthèse et étude pharmacologique).*

2^e THÈSE - *Propositions données par la Faculté.*

Soutenues le 8 Juin 1962 devant la Commission d'Examen

MM. H. GAULT

PRÉSIDENT

A. M. MONNIER

M. JULIA

} EXAMINATEURS

THÈSES

PRÉSENTÉES A

LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE

L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean BAGOT

1^{re} THÈSE - *DIACIDES INDOLIQUES ET DÉRIVÉS
CORRESPONDANTS (Synthèse et étude pharmacologique).*

2^e THÈSE - *Propositions données par la Faculté.*

Soutenues le 8 Juin 1962 devant la Commission d'Examen

MM. H. GAULT

PRÉSIDENT

A. M. MONNIER

M. JULIA

EXAMINATEURS

1962

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M. ZAMANSKY.

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique.
De BROGLIE	T Théories physiques.	WIEMANN	T Chimie org. et structur.
PRENANT	T Anat. et Histol. comp.	JACQUINOT	T Spectroscopie et phy- sique céleste (Orsay).
PÉRÈS	T Mécan. des fluides et appl.	VASSY	T Physique de l'atmosph.
GRASSÉ	T Evol. des êtres organisés.	DESTOUCHES	T Théories physiques.
PRÉVOST	T Chimie organique.	AMIEL	T Chimie générale.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	HOCART	T Minéral. et cristallogr.
WYART	T Minéralogie et cristallogr.	J.-P. MATHIEU	T Physique (Optique).
TEISSIER	T Zoologie.	COUTEAUX	T Biologie animale (P.C.B.).
MANGENOT	T Biologie végétale (Orsay).	MAY	T Zoologie (Orsay).
P. AUGER	T Physique quant. et relat.	CHOQUET	T Théor. des fonctions et topologie.
MONNIER	T Physiologie générale.	FELDMANN	T Biologie végétale marine.
PIVETEAU	T Paléontologie.	GUINIER	T Phys. des solides (Orsay).
ROCARD	T Physique (E. N. S.).	JOST	T Physiologie comparée.
H. CARTAN	T Mathématiques (E. N. S.).	FORTET	T Calcul des probabilités et physique mathémat.
LAFFITTE	T Chimie générale.	SCHWARTZ	T Calc. diff. et intégr.
FAVARD	T Géométrie supérieure.	CHOUARD	T Physiologie végétale.
COULOMB	T Physique du Globe.	MALAVARD	T Aviation (Techn. aéro- nautique).
M ^{lle} COUSIN	T Biol. anim. (S. P. C. N.).	BRELOT	T Calcul différ. et intégral.
CHRÉTIEN	T Chimie minérale.	NORMANT	T Synthèse organ. génér.
P. DRACH	T Zoologie.	BENARD	T Chimie minérale.
KASTLER	T Physique (E. N. S.).	BUVAT	T Botanique (E. N. S.).
EPHRUSSI	T Génétique.	DUGUÉ	T Statistiques mathémat.
RIVIÈRE	T Géol. (S.P.C.N.) et sédim.	SOULAIRAC	T Psychophysiologie.
GAUTHERET	T Biologie végétale (P.C.B.).	ULRICH	T Physiologie végétale.
LUCAS	T Recherches physiques.	MARÉCHAL	T Optique théor. et appl.
A. THOMAS	T Biologie cellulaire.	KIRRMANN	T Théories chimiques.
ARNULF	T Optique appliquée.	CHADEFAUD	T Botanique.
M. MORAND	T Enseig. de physique.	M ^{lle} LE BRETON	T Physiol. de la nutrition.
SOLEILLET	T Physique (P. C. B.).	SALEM	T Mathématiques générales.
FORTIER	T Mécan. expér. des fluides.	LELONG	T Application de l'analyse à la Géométrie.
DANJON	T Astronomie.	DEVILLERS	T Anat. et histol. comp.
PETIT	T Biologie maritime.	EHRESMANN	T Topologie algébrique.
QUENEY	T Météorologie et dyna- mique atmosphérique.	FRANÇON	T Physique (S. P. C. N.).
GALLIEN	T Embryologie.	GLANGEAUD	T Géogr. phys. et géol. dyn.
EICHORN	T Botanique.	GODEMENT	T Mathématiques (M. G. P.).
DE CUGNAC	T Biol. végét. (S. P. C. N.).	PISOT	T Techniques mathémat. de la Physique.
M ^{lle} CAUCHOIS	T Chimie physique.	E. ROCH	T Géologie.
THELLIER	T Physique du Globe.	SCHATZMANN	T Astrophysique.
L'HÉRITIER	T Biol. génér. (Orsay).	TERMIER	T Paléontol. stratigraph.
GRIVET	T Radio-Elect. (Orsay).	ZAMANSKY	T Mathémat. générales.
PONCIN	T Mécanique générale.	LENNUIER	T Mathématiques (M. P. C.).
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres.	RIZET	T Génétique.
QUELET	T Chimie organique.	ROUTHIER	T Géologie appliquée.
CAGNIARD	T Géophysique appliquée.	M ^{me} TONNELAT	T Physique théorique.
CHAMPETIER	T Chimie macromoléc.		
CUVILLIER	T Micropaléontologie.		
JUNG	T Pétrographie.		



Professeurs (suite).

DIXMIER	T Mathématiques (M. P. C.).	Mlle QUINTIN	T Electrochimie.
SOUGHAY	T Chimie générale.	MONOD	T Chimie du métabolisme.
AIGRAIN	T Electrotechn. génér.	BEHOT	T Physiol. anim. (Orsay).
BRUSSET	T Chimie systématique.	DE POSSEL	T Analyse numérique.
M. LÉVY	T Physique théorique des hautes éner. (Orsay).	CHARLOT	T Chimie analytique.
Mme CHAIX	T Chimie biologique.	HAISSINSKY	T Radiochimie.
Mme HUREL-PY ..	Biol. végétale (P. C. B.).	LÉMÉE	T Physiologie végétale (B. M. P. V.), (Orsay).
PLAUX	T Chimie (M. P. C.).	GUÉRIN	T Chimie (M. P. C.), (Orsay).
BRUN	T Mécan. théor. des fluides.	M. CHATELET	Chimie (P. C. B.).
LEDERER	T Chimie biologique.	JEAN	T Phys. nucl. (Orsay).
Mme DUBREIL	T Mathém. (Agrégation).	MATTLER	T Phys. (S. P. C. N.), (Orsay).
Mme LELONG	T Mathématiques (E. N. S.).	LOUIS MICHEL	Physique théorique des hautes éner. (Orsay).
BELLAIR	T Géologie (S. P. C. N.).	BERGERARD	Zoologie (Orsay).
COTTE	T Physique électricité.	BERTIN	Electronique (Orsay).
J.-E. DUROIS	T Chimie organique.	BOUSSIÈRES	Chimie des radio-élém. (Orsay).
LAMOTTE	T Zoologie (E. N. S.).	Mme COUTURE	Thermodynam. et Mécan. physique.
A. MICHEL	T Chimie minér. (Orsay).	ELLENBERGER	Géol. appl. sur le terrain.
OLMER	T Energétique générale.	FRANC	Biol. animale (P. C. B.).
ROUAULT	T Electricité (Orsay).	SCHNELL	Botanique trop. (Orsay).
GAUTHIER	T Mécanique appliquée.	STOLKOWSKI	Physiologie générale.
BARCHIEWITZ	T Chimie physique.	ACHER	Chimie biol. (Orsay).
BROSSEL	T Physique atomique.	BAUDOIN	Biol. anim. (P. C. B.).
BUSER	Physiologie comparée.	BEAUMONT	Biol. anim. (S. P. C. N.).
CAMUS	Physiol. vég. (B. M. P. V.).	BLAMONT	Géophys., Ionosphère.
CASTAING	T Physique Orsay.	BOURREAU	Botanique.
CURIEN	T Minéral. et cristallogr.	D. CURIE	Physique (M. G. P.).
MOYSE	T Physiol. végét. (Orsay).	DURAND-DELGA ...	Géologie.
NOIROT	T Evolut. des êtres organ.	FRÉON	T Chimie organ. (Orsay).
PANNETIER	Chimie génér. (Orsay).	HELLER	Physiologie végétale.
POSSOMPÈS	T Zoologie.	TORTRAT	Calcul des probabilités.
PULLMANN	T Chimie théorique.	CAILLEUX	Géologie (S. P. C. N.).
TEILLAC	T Physique nucl. et radio-activité.	MAGNAN	T Physique (S. P. C. N.).
TONNELAT	T Biol. physico-chimique.	DAUDEL	T Mécan. ondul. appl. à la chimie théor. et à la phys. nucl.
VILLE	T Econométrie.	Mlle FOURCROY ..	Biol. végét. (S. P. C. N.).
WILLEMART	Chimie (P. C. B.).	Mme CHOQUET-	
DODÉ	T Chimie (Orsay).	BRUHAT	T Mécan. analyt. et mécan. céleste.
FREYMAN	T Recherches physiques.	Mlle VEIL	T Physiologie générale.
GUINOCHE	T Biol. vég. (S. P. C. N.) (Orsay).	LWOFF	T Microbiologie.
ROLLET	T Chimie (P. C. B.).	SIESTRUCK	T Mécan. phys. et expérim.
Mlle JOSIEN	T Chimie (S. P. C. N.).	LACOMBE	T Métallur. des mét. nucl.
CHEVALLEY	T Géomér. algèbr. et théor. des groupes.	BROCHARD	T Phys. (P. C. B.) (Orsay).
ARNOULT	T Electronique (Orsay).	CABANNES	T Mécanique générale.
CHAPELLE	T Physique (Orsay).	LESIEUR	T Math. (M. P. C.) (Orsay).
DELANE	T Mathématiques (Orsay).	MAZET	T Mécan. génér. (Orsay).
DENY	T Mathémat. génér. (Orsay).	CAIRE	Géographie phys. et géol. dynamique.
GERMAIN	T Mécan. théor. des fluides.	COMOLET	T Mécanique des fluides.
G. LUCAS	T Géologie.	CORABEUF	Physiologie animale.
ALLARD	T Chimie physique.	DELLOUE	Physique de l'exosphère.
BERTHELOT	T Phys. fondamentales des hautes énergies (Orsay).	GORENFIOT	Botanique II (Orsay).
BRICART	T Météorol. et physique de l'atmosphère.	HOUILLO	Biologie anim. (P. C. B.).
Mme ALBE-FESSARD	Psychophysiol.	JULLIEN J.	Chimie (P. C. B.).
FRIEDEL	Phys. des solides (Orsay).	MAILGRANGE	Techn. math. de la phys.
M. JULIA	Etude des Moléculaires naturelles complexes.	OLIVIER	Anthropologie.
LENDER	T Biol. animale (S. P. C. N.) (Orsay).	NOZIERAN	T Botanique II (Orsay).
MAGAT	Physico-chim. des radio-éléments.	BLANC-LAPIERRE ..	Phys. (E. N. S.) (Orsay).

Secrétaire général R. POULLAIN.

A Monsieur H. GAULT

Professeur Honoraire à la Faculté des Sciences

A Monsieur A. M. MONNIER

Professeur à la Faculté des Sciences

A Monsieur M. JULIA

Professeur à la Faculté des Sciences

Ce travail a été effectué au Service de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur à Paris où, voici de nombreuses années, Monsieur le Professeur et Madame Jacques Tréfouël m'accueillaient dans leur Laboratoire.

Qu'ils me permettent de leur exprimer ici toute mon affectueuse et profonde reconnaissance pour m'avoir révélé ce qu'était la recherche et m'avoir appris à l'aimer avec ses exigences et ses satisfactions.

Je tiens à exprimer ma très vive gratitude à Monsieur le Professeur M. Julia pour m'avoir inspiré ce sujet de travail et m'avoir apporté toute l'aide de ses conseils et l'appui de ses encouragements.

Je remercie tout particulièrement le Docteur J. Jacob et ses collaborateurs ainsi que Mademoiselle E. Guilloux d'avoir bien voulu se charger de la partie pharmacologique. Cette collaboration nous est extrêmement précieuse.

Je remercie également Mademoiselle O. Siffert dont si souvent l'aide a su être amicalement efficace et m'a fait apprécier ce qu'était une équipe de recherche.

Je remercie très cordialement Messieurs L. Bagilet et A. Martin qui ont inlassablement effectué toutes les microanalyses et sans qui notre Laboratoire ne serait pas ce qu'il est.

Je dois mes remerciements sincères à Mademoiselle C. Degoix qui m'a apporté tout son fidèle dévouement pour la publication de ce travail.

Je ne saurais oublier tous mes collègues de ce Laboratoire ceux d'autres services dont j'ai appris à connaître depuis longtemps la fidèle amitié. Elle fut mon guide autrefois et reste l'aide la plus précieuse pour faire de l'Institut Pasteur un centre idéal de recherches.

Membre de l'Institut et de l'Académie Nationale de Médecine
Directeur de l'INSTITUT PASTEUR

Chef de Service
 Service de Chimie Thérapeutique

DIACIDES INDOLIQUES

INTRODUCTION

L'importance que l'indole a pris surtout au cours de ces dix dernières années peut surprendre puisque les premières recherches sur cet hétérocycle remontent à des travaux bientôt centenaires, ceux de A. Baeyer en 1866 (1). Celui-ci cherchait à découvrir la structure de l'indigo et à réaliser la synthèse de cet important colorant ; il y parvient avec Emmerling (2, 3), grâce à une méthode qui lui permit d'établir conjointement une formule de constitution de l'indole, substance mère de l'indigo.

Si l'indole doit ainsi son origine aux recherches sur les colorants, il est devenu, par la suite, un hétérocycle d'une importance beaucoup plus générale et peut être regardé sans doute comme le principal cycle pyrrolidinique condensé. Son rôle biologique s'était signalé dès que l'on eut constaté sa formation à côté du scatole au cours de la digestion de substances albuminoïdes (4). Bientôt c'était la découverte par Hopkins et Cole du tryptophane, acide aminé d'une importance considérable (5) puis on trouvait des dérivés possédant cet hétérocycle dans le tube digestif des herbivores, dans les huiles essentielles de fleurs, dans de nombreux tissus animaux etc... L'importance du tryptophane et le nombre de substances apparentées croissent chaque jour.

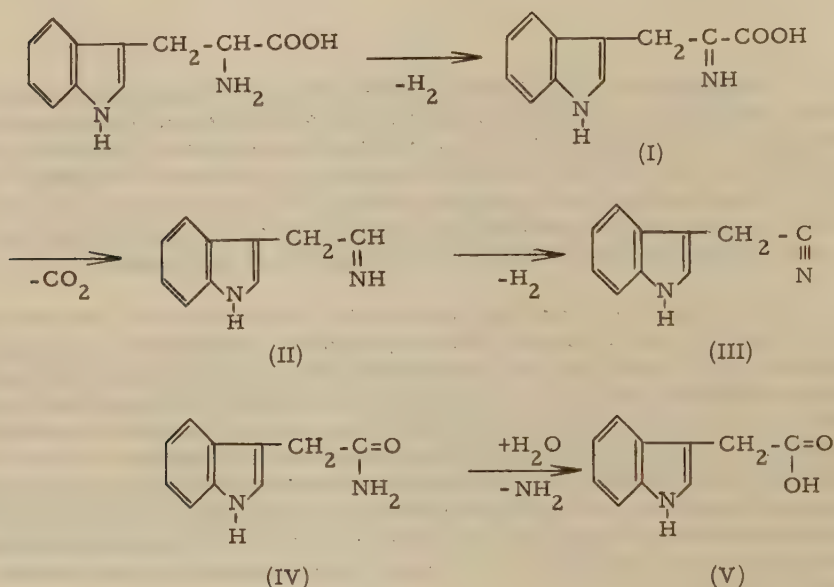
Enfin, sous le double signe de la sérotonine et des auxines, s'ouvre, à l'heure actuelle, un problème passionnant. Il semblerait plus exact de dire deux problèmes ; en effet, primitivement se posaient dans deux disciplines scientifiques distinctes deux questions apparemment étrangères l'une à l'autre : d'une part le phototropisme végétal, d'autre part les propriétés vasoconstrictives du sang circulant. Poursuivies longtemps de manière totalement indépendante ces deux voies de recherches se retrouvent maintenant intimement unies dans l'étude de la structure chimique des substances finalement responsables des phénomènes observés.

L'orientation et la rapidité de la croissance végétale sont dues à des "hormones végétales" . Si l'on a tout d'abord découvert que l'acide indolyl-3 acétique avait des propriétés analogues à ces substances, on dut constater bientôt qu'il était sinon la seule, tout au moins l'une des principales auxines naturelles. Un grand nombre d'acides indoliques peuvent être étudiés sous cet aspect.

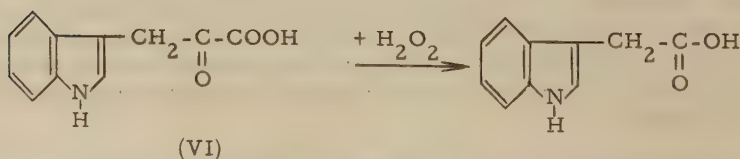
On a pu établir que l'acide indolyl-3 acétique provient du tryptophane (6). Si la transformation n'est pas totale, car on a montré qu'il fallait

20 fois plus de tryptophane que d'acide indolyl-3 acétique pour obtenir, sur un organe végétal, les mêmes symptômes et si elle dépend en grande partie du matériel utilisé, on peut conclure qu'il y a proportionnalité entre la quantité de tryptophane introduite et la formation d'auxine (7).

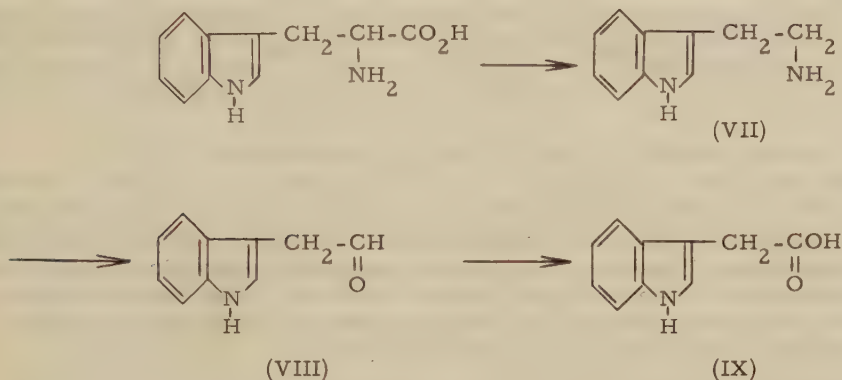
Celle-ci pourrait, du reste être synthétisée par trois voies différentes : l'une à partir de l'acide indolyl-3 iminopropionique, qui, par l'intermédiaire de la indolyl-3 éthylidène imine (II), conduit au nitrile indolyl-3 acétique, à l'amide (IV) et à l'acide (V) correspondants. Antérieurement se serait formé l'acide indolyl-3 iminopropionique (I) par oxydation du tryptophane.



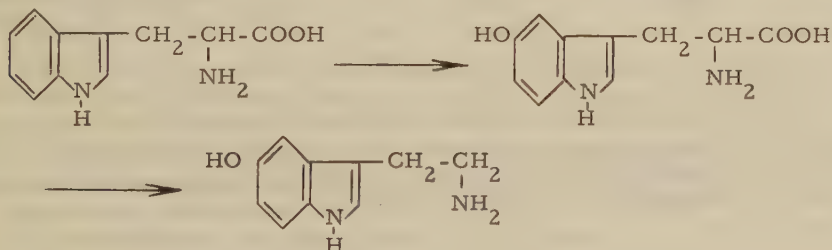
La seconde voie qui paraît être aujourd'hui la plus générale utilise comme intermédiaire l'acide indolyl-3 propionique, obtenu par désamination (VI) puis oxydation (VII) du tryptophane également à partir de l'acide indolyl-3 iminopropionique (I). L'acide indolyl-3 pyruvique (VI) peut donner directement l'acide indolyl-3 propionique par décarboxylation peroxydasique



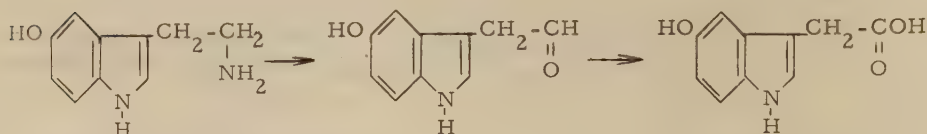
Enfin, quoiqu'elle ne soit sans doute pas générale, il existe une voie parallèle au cycle de formation et de destruction de la sérotonine. Le tryptophane, par décarboxylation, donne la tryptamine (VII), puis celle-ci, sous l'influence d'amino-oxydase, donne l'aldéhyde indolyl-3 acétique (VIII) et l'acide indolyl-3 acétique (IX).



Dans le second domaine, celui du règne animal, ce fut tout d'abord la bufoténine ou diméthylsérotonine isolée du venin de crapaud qui attira l'attention sur les amines indoliques (8). Mais ce n'est qu'en 1948 que Rapport et ses collaborateurs (9) isolèrent et déterminèrent la structure de la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) et commencèrent à montrer l'importance et à préciser le rôle des amines indoliques. Cependant, à l'heure actuelle, celui-ci reste encore complexe et la sérotonine est impliquée dans de nombreuses manifestations physiologiques et pathologiques, telle que l'activité gastro-intestinale, le fonctionnement du système nerveux central, la circulation sanguine. La sérotonine provient du tryptophane. Sa formation nécessite deux étapes, l'hydroxylation du noyau en 5 et la décarboxylation de la chaîne latérale. La tryptamine, bien que se trouvant dans les tissus, ne sert pas de précurseur à la sérotonine, son administration ne faisant varier ni le taux tissulaire en sérotonine, ni le taux urinaire en acide hydroxy-5 indolyl-3 acétique. Par contre, l'hydroxy-5 tryptophane permet d'augmenter la concentration en sérotonine des tissus d'une manière plus efficace que l'administration de la sérotonine elle-même (10). Donc, par l'intervention d'une hydroxylase puis carboxylase spécifique, qui a, du reste, été isolée (11), le processus de formation peut être le suivant :

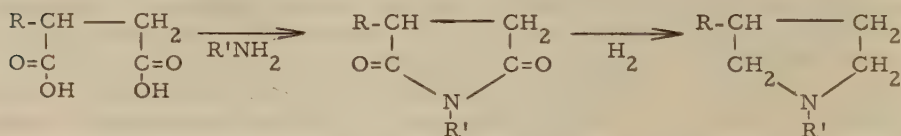


Par contre, la destruction de la sérotonine se fait par désamination oxydative. Administrée par voie buccale, elle se retrouve quelques heures plus tard excrétée sous forme d'acide hydroxy-5 indolyl-3 acétique dans la proportion de 80 % (12). Cette transformation se ferait en deux temps d'après les réactions suivantes :

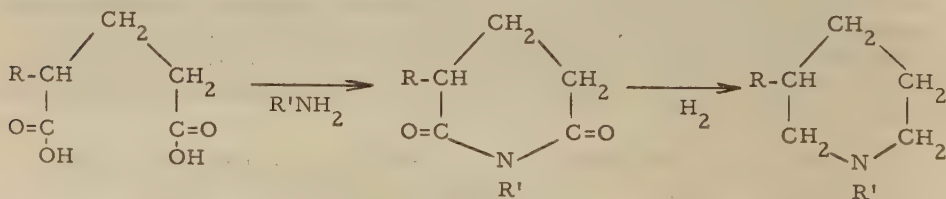


Comme le montrent schématiquement les réactions de formation et de dégradation, l'auxine et la sérotonine sont des produits du métabolisme du tryptophane. Il y a un rapport certain entre ces corps à noyau hétérocyclique et qui, chimiquement, peuvent être rangés en deux classes nettes : le premier est un acide, le second est une amine.

Nous avons donc été conduit naturellement vers ces deux types de corps et si nous avons envisagé les diacides indoliques comme des "auxines" possibles, ils étaient également une matière première de choix pour atteindre des amines indoliques hétérocycliques. En effet, des diacides comme les acides succiniques substitués donnent facilement des succinimides et leur réduction conduit à des pyrrolidines.



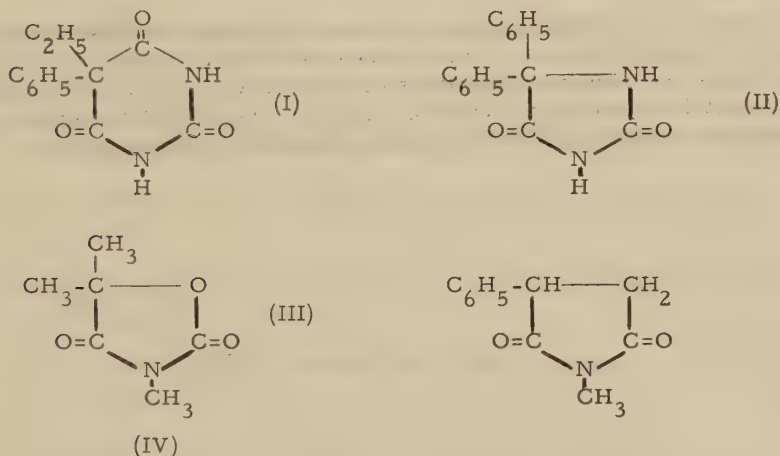
De même, nous pouvons envisager avec des acides glutariques des réactions analogues qui permettront de synthétiser des glutarimides et des pipéridines.



Qu'il s'agisse de la synthèse de ces indolylpyrrolidines ou de ces indolylpipéridines, dans l'un et l'autre cas, le produit intermédiaire est un imide. Depuis une dizaine d'années, certains de ces corps se sont révélés être des agents thérapeutiques efficaces comme anticonvulsivants (13, 14, 15, 16).

La thérapeutique antiépileptique est purement suspensive de crises et non curative. Elle doit donc se poursuivre pendant des années, être simple, si possible par voie orale, et aussi dépourvue que possible d'actions secondaires fâcheuses susceptibles de rendre, à la longue, le malade tolérant au médicament. Le changement d'agent thérapeutique est donc souvent recommandé sinon nécessaire pour éviter les incidents (tremblements, troubles de la mémoire, incoordination motrice) et les accidents (éruption prurigineuse, oedème de la face, fièvre, dermatites, gastrite hémorragique pouvant entraîner la mort). La marge thérapeutique ou indice chimiothérapeutique doit être aussi large que possible. Il est donc toujours souhaitable de trouver pour cette maladie de nouveaux produits susceptibles de remplir au mieux ces conditions, aucun médicament, même parmi les plus efficaces, ne pouvant être utilisé, seul, indéfiniment.

Parmi les médicaments antiépileptiques, il n'existe pratiquement que des produits de synthèse mis à part, à la rigueur, les bromures ; mais leur efficacité est déjà dépassée depuis fort longtemps. Chimiquement, il est intéressant de noter que l'on peut rassembler ces produits en quatre groupes ou squelettes principaux.



1 - Les acides barbituriques ou malonylurées dont le représentant type est l'acide phényl-5 éthyl-5 malonylurée (I) (phénobarbital = luminal = gardénal), le premier des corps anticonvulsivants utilisés en thérapeutique contre l'épilepsie (17) ;

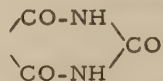
2 - Les hydantoïnes, dont la plus efficace est la diphenylhydantoïne (II) ou plus exactement le dérivé sodé de ce corps (phénytoïne = dihydantoin = dilantin) (18, 19) ;

3 - Les oxazolidines représentées par la triméthyl-1, 3, 3 oxazolidine dione-2, 5 (III) (triméthadione = tridione = épидione) (20, 21) ;

4 - Les succinimides ; ce sont les derniers en date avec la découverte du N-méthyl phénylsuccinimide ou phensuxinimide (IV) (13 à 16).

Les formules chimiques de ces quatre séries de corps présentent une analogie certaine. Ce n'est certainement pas par hasard que l'on

retrouve dans deux de ces séries de corps actifs, le groupement $\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}$ (I, II), c'est-à-dire l'urée. D'autre part le groupement de l'imide est aussi présent (I, II, III, IV), parfois, les deux sont juxtaposés pour former le malonylurée (I)



L'ensemble de notre travail se trouve donc orienté, au point de vue chimique vers trois groupes de corps :

- 1 - Les diacides indoliques (auxines)
- 2 - Les imides correspondants (anticonvulsivants)
- 3 - Les amines hétérocycliques (antisérotonine)

et au point de vue thérapeutique et pharmacologique, vers la recherche d'action antisérotonine et vers la recherche d'action anticonvulsivante. Au point de vue hormones végétales de croissance, les acides obtenus ont fait l'objet d'une étude particulière. Quelques essais ont également été tentés pour rechercher les éventuelles propriétés antifongiques.

- - o o O o o - -

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

- 1 - A. BAEYER et C.A. KNOP Liebigs Ann., 1866, 140, 4
- 2 - A. BAEYER et A. EMMERLING Ber. 1869, 2, 680
- 3 - A. BAEYER Ber., 1870, 3, 517
- 4 - M. NENCKI Ber., 1874, 7, 1596
- 5 - HOPKINS et COLE J. chem. Soc., 1902, 82, 193
- 6 - T. TERROINE Rev. Gén. Bot., 1948, 55, 249
- 7 - S.A. GORDON Proc. Symp. Wye College, 1956, 65
- 8 - H. WIELAND, W. KONZ et H. MITTASCH Ann. Chem., 1934, 513, 1
- 9 - A.M. RAPPORT, A.A. GREEN et I.H. PAGE J. biol. Chem., 1948, 176, 1237
- 10 - S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH, D. BOGDANSKI J. biol. Chem., 1957, 224, 803
- 11 - C.T. CLARK, H. WEISSBACH et S. UDENFRIEND J. biol. Chem., 1957, 210, 139
- 12 - A. SJORDSMA L. GILLESPIE et S. UDENFRIEND Lancet, 1958, 11, 159
- 13 - G. CHEN R. PORTMAN, C.R. ENSOR et A.C. BRATON J. Pharmac. Exper. Therapeutics, 1951, 103, 54
- 14 - C.A. MILLER et L.M. LONG J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 4895
- 15 - C.A. MILLER et M.I. SCHOLL et L.M. LONG J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 5608
- 16 - C.A. MILLER et L.M. LONG J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 373 ; 1953, 75, 6256

- 17 - Chem. Zbl. , 1912, II, 212
- 18 - S. M. MacELVAIN J. amer. chem. Soc. , 1935, 57, 1303
- 19 - H. H. MERRIT et T. J. PUTNAM J. Am. Med. Ass. , 1938, 111, 1068
- 20 - A. SPIELMAN J. amer. chem. Soc. , 1944, 66, 1244
- 21 - G. M. EVERETT et R. K. RICHARDS J. of Pharm. and Exp. Ther. ,
1944, 81, 402 .

- - o o O o o - -

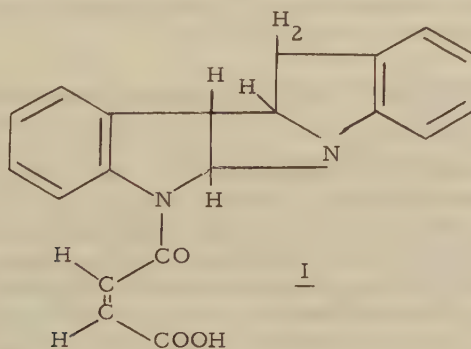
PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE PREMIER

ACIDES ET DERIVES INDOLYL SUCCINIQUES

I - L'ACIDE INDOLYL-3 SUCCINIQUE

En 1931, O. Diels et K. Alder (1) au cours de recherches sur les réactions diéniques des hétérocycles azotés, étudiaient la condensation de l'anhydride maléique sur l'indole et isolaient pour la première fois l'acide indolyl-3 succinique, mais ne l'identifiaient pas. Ils signalaient simplement que l'hydrolyse alcaline du produit de la réaction (maléyldiindole) donnait, d'une part de l'indole, d'autre part une quantité équivalente d'un diacide indolique ($F = 197^\circ$) dont ils n'indiquaient que la formule brute. Ils en préparaient cependant le diester méthylique fondant à 74° . Le maléyldiindole, qu'ils obtenaient par simple condensation à froid de l'indole et de l'anhydride maléique, avait, pensaient-ils, la constitution suivante:

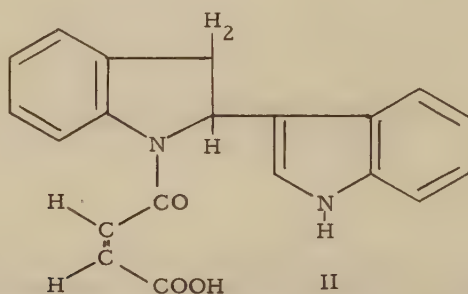


Cette structure (2) était en accord avec les réactions d'estérification et d'hydrogénation qu'ils réalisaient, c'est-à-dire, formation d'un monoester avec le diazométhane et absorption d'une molécule d'hydrogène correspondant à la présence d'une double liaison.

En 1935, R.W. Jackson et R.M. Manske (3), préparaient l'acide indolyl-3 succinique en faisant réagir sur l'indole le diazosuccinate d'éthyle. Cet acide, dont le diester éthylique fondait à 78°, avait même formule brute et même point de fusion ($F = 198^\circ$) que le produit de Diels et Alder.

Par monodécarboxylation de cet acide, en le chauffant au-dessus de son point de fusion, R.W. Jackson et R.M. Manske obtenaient l'acide β -indolyl-3 propionique ($F = 131^\circ$) ce qui confirmait la constitution du diacide. Ils ne rapprochaient pourtant pas ces résultats de ceux de O. Diels et de K. Alder.

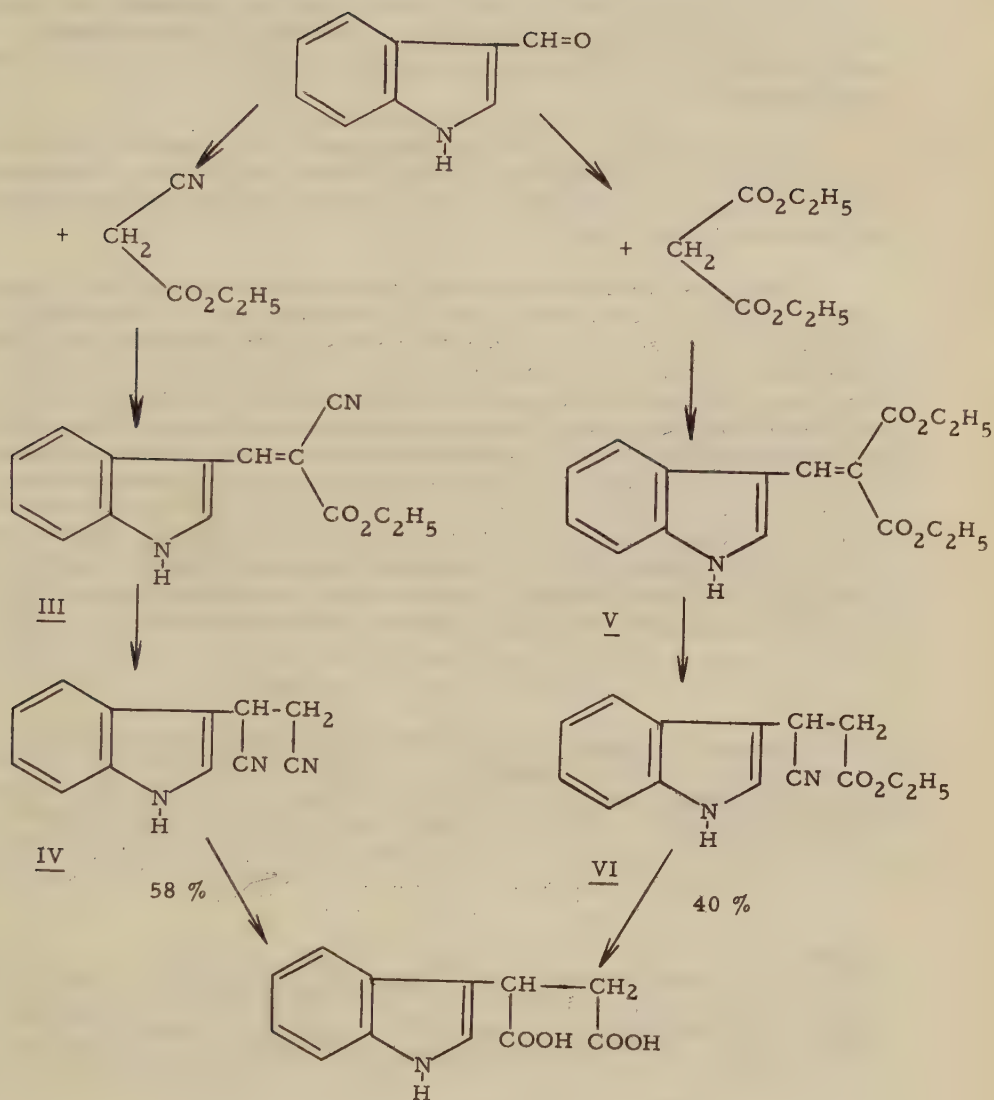
A la suite de travaux établissant une nouvelle structure du diindole (4, 5, 6) W.E. Noland et C.F. Hammer proposaient en 1958 (7) une autre formule pour le maléyldiindole de Alder (II)



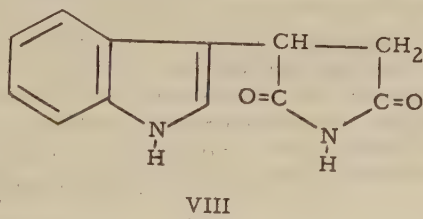
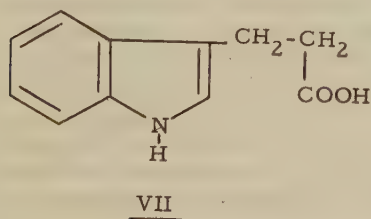
et montraient, avec certitude, que les produits provenant de sa coupure alcaline étaient l'indole et l'acide indolyl-3 succinique. Les spectres ultraviolets et infrarouges de ce dernier confirmaient la présence d'un noyau indolique substitué en 2 ou 3 et non en 1. Ce produit était identique à l'acide de R.W. Jackson et R.M. Manske et les deux esters méthylique et éthylique étaient respectivement identifiés à ceux de O. Diels et K. Alder et de R.W. Jackson et R.M. Manske. Tous les points de fusion étaient semblables et ceux de ces produits mélangés avec les corps préparés selon les méthodes antérieures n'accusaient aucune dépression.

La décarboxylation de l'acide conduisait à l'acide (indolyl-3')-3 propionique.

L'année suivante Y.G. Perron et W.F. Minor (8) proposaient une nouvelle synthèse en condensant le formyl-3 indole avec le cyanoacétate d'éthyle (III) puis, après l'action de l'acide cyanhydrique, isolaient l'indolyl-3 succinonitrile (IV) qui, par hydrolyse alcaline, donnait l'acide indolyl-3 succinique avec un rendement global de 58 % à partir de l'indole. Par condensation du malonate d'éthyle au lieu du cyanoacétate (V), puis par l'intermédiaire du β -cyano β -indolyl-3 propionate d'éthyle (VI) le rendement n'était que de 40 %.



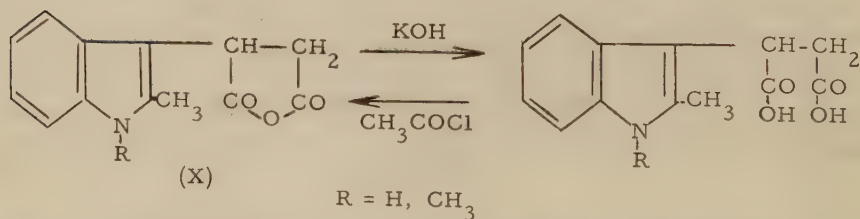
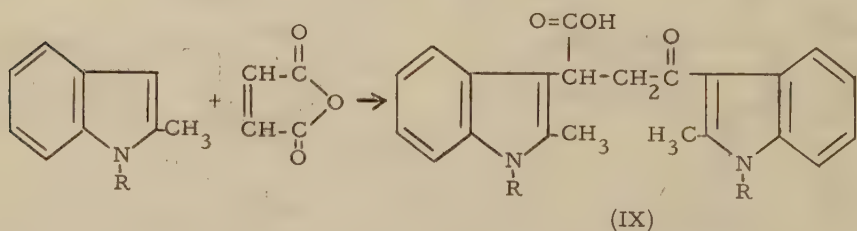
A partir de cet acide indolylsuccinique, les auteurs préparaient également, par monodécarboxylation, l'acide indolyl-3 propionique (VII) et par condensation avec l'urée l'indolyl-3 succinimide (VIII).



Si l'on compare ces diverses préparations, on constate que celle qui utilise la saponification du maléyl-diindole est non seulement plus simple mais d'un rendement légèrement supérieur. En effet, le rendement du maléyl-diindole est de 90 %, celui de la saponification 70 %, ce qui, en deux étapes, donne 63 %.

Il faut toutefois noter que le maléyl-diindole ne se prépare, avec le rendement indiqué plus haut, que sur des fractions de 20 à 30 g d'indole et qu'il est préférable de multiplier les condensations plutôt que de traiter en une fois davantage de produit.

Toutes ces synthèses emploient comme matière première un corps indolique. Elles peuvent convenir pour la préparation de l'acide indolyl-3 succinique mais ne seraient qu'une voie médiocre pour atteindre les acides N-substitués, chaque cycle indolique devant être préparé dans une première étape. On trouve du reste dans les travaux de O. Diels et K. Alder deux synthèses de ce genre, l'une à partir du méthyl-2 indole, l'autre à partir du diméthyl-1,2 indole, tous deux condensés avec l'anhydride maléique. Ils ont ainsi préparé les acides succiniques correspondants mais sans indiquer de rendement. Dans ces condensations avec l'anhydride maléique, on peut isoler deux produits : principalement un monoacide cétonique auquel a été attribué la formule ci-dessous comportant deux noyaux indoliques (IX) et, en petite quantité, l'anhydride de l'acide méthyl-2 indolyl-3 succinique (X) qui, par action de la potasse, donne le diacide.



Ces auteurs constatent d'autre part que, si le maléyl-diindole est obtenu par condensation de l'anhydride maléique aussi bien sur le diindole que sur l'indole et donne, par saponification comme on l'a vu précédemment, l'acide indolyl-3 succinique, par contre les produits d'addition de l'anhydride maléique avec le discatole ou le scatole sont deux isomères, qui, par scission alcaline, libèrent l'un et l'autre du discatole et de l'acide fumarique. On ne peut donc pas parvenir par cette voie aux acides 2-succiniques. On préférera les synthèses conduisant à des dérivés indoliques N-substitués par cyclisation d'un intermédiaire où le substituant de l'azote indolique est déjà en place, telles sont celles de Bischler et de Fischer.

II - LES ACIDES INDOLYL SUCCINIQUES

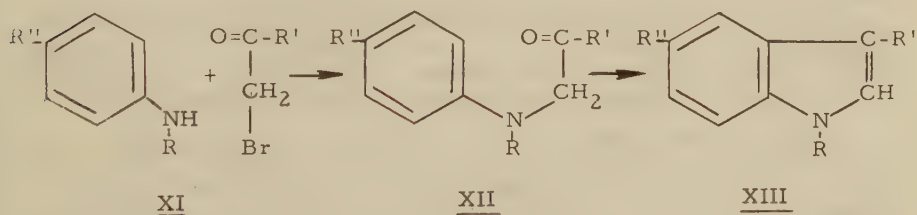
ET LA SYNTHÈSE DE BISCHLER

A - SYNTHÈSE DE BISCHLER

La synthèse du noyau indolique dite de Bischler, convient parfaitement pour obtenir des acides indolylsucciniques N-substitués. Elle utilise des cétones halogénées, le plus souvent bromées, et des amines aromatiques en général commerciales ou facilement accessibles.

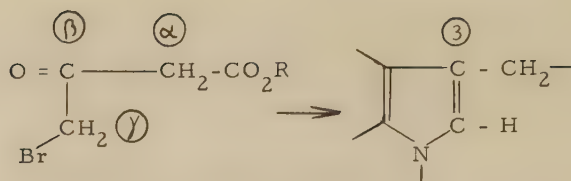
Si le processus exact de la réaction reste complexe et n'est pas encore complètement élucidé, deux faits essentiels doivent être retenus : si l'on utilise une amine aromatique secondaire, on obtient un produit en général normal ; si on utilise une amine primaire comme l'aniline, on obtient un produit dit de transposition, ces deux réactions étant du reste favorisées par des agents de cyclisation différents.

La première peut s'interpréter ainsi : d'une manière très générale, une α -bromacétone se condense avec une arylamine secondaire (XI) pour donner une amine cétonique tertiaire (XII) presque toujours distillable, souvent cristallisée. La cyclisation de ce produit de condensation en indole (XIII) peut être faite de différentes manières, en particulier en utilisant un agent de déshydratation qui est le plus souvent le chlorure de zinc.



On voit aisément que, suivant la nature du radical R, on peut obtenir, dans cette réaction, des indoles alcoylés sur l'azote indolique, cet alcoyle étant apporté par l'arylamine. De même, toute substitution sur le noyau benzénique de l'arylamine (R'') se trouvera également intégrée dans l'hétérocycle indolique, en particulier les p-méthoxyanilines (XI) conduisent à des 5-méthoxyindoles (XIII).

Par contre, les substitutions sur le cycle pyrrole dépendent de la constitution du bromocétone dont les carbones α et γ deviennent respectivement les carbones 3 et 2 de l'indole.

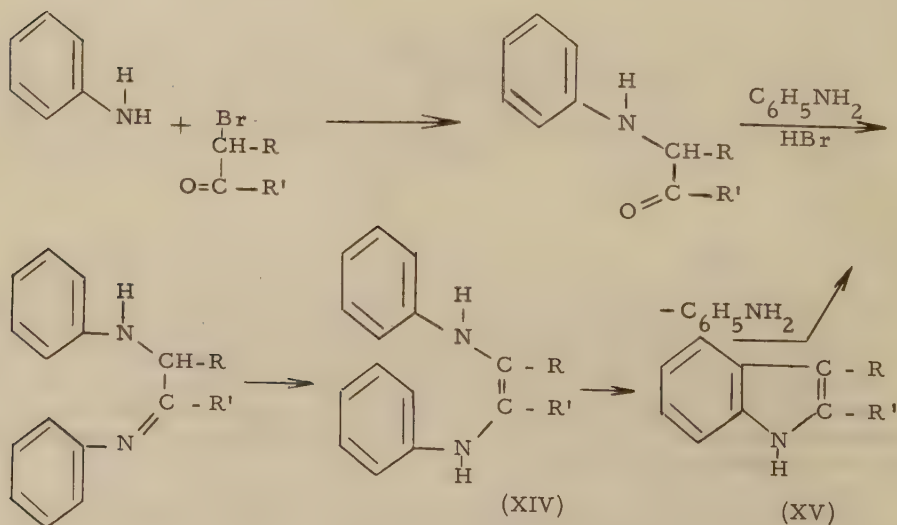


En particulier les γ -bromo β -cétoesters conduisent à des acides indolyl-3 acétiques N-substitués (9).

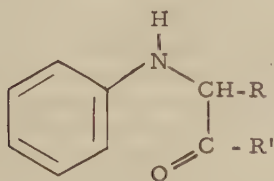
Toute substitution en γ conduit à un indolyne substitué en 2 ; toute substitution en α à un indolyne substitué sur la chaîne fixée en -3. Donc des méthylalcoylcétones halogénées sur le méthyle conduiront toujours à des indolyes substitués en 3, c'est ainsi que l'acétylacétate d'éthyle conduisant aux acides indolyl-3 acétiques, l'acétylsuccinate d'éthyle conduira aux acides indolyl-3 succiniques. La matière première nécessaire sera donc le γ -bromacétylsuccinate d'éthyle.

Le second type de réaction, c'est-à-dire la condensation avec une amine aromatique primaire est plus complexe. Il a été l'objet de nombreux travaux et plusieurs hypothèses ont été avancées pour son interprétation (10). Bischler propose la condensation normale entre le dérivé bromé et l'arylamine puis l'intervention d'une deuxième molécule d'aniline avec formation d'une diamine intermédiaire (XIV) réaction catalysée par un hydride.

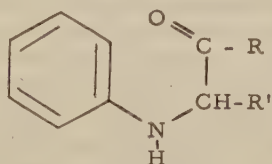
Dans une deuxième phase il y a, lors de la cyclisation, élimination d'une molécule d'aniline qui est obligatoirement celle qui avait primitivement réagi avec la bromocétone (XV).



Cependant, on peut aussi admettre que la réaction de la bromocétone et de l'arylamine ne se limitant pas simplement à celle de l'halogène sur l'amine (11), on obtient un mélange des deux aminocétones isomères (XVI XVII) qui ne diffèrent l'une de l'autre que par les positions relatives des substituants.



(XVI)



(XVII)

Il a été montré que de tels corps peuvent se former et qu'ils se transposent du reste réciproquement l'un dans l'autre sous l'influence d'hydracide (12). Ils conduisent aux deux indoles correspondants, souvent à leur mélange.

Lors de réactions similaires tentées sur les dérivés formés à partir de méthyl ou d'éthylanilines, il n'y a pas de transpositions ni de réarrangements. Pour cycliser, il faut du reste des conditions plus énergiques en particulier l'action du chlorure de zinc à 150°.

La cyclisation par cette méthode est très générale pour les arylamines tertiaires cétoniques, elle ne peut pas par contre s'appliquer aux arylamines secondaires qui ne se cyclisent en indole que sous l'influence d'un excès d'amine et en présence d'hydracide.

Les très nombreux travaux de Verkade et de ses collaborateurs (13, 14) ont montré la généralité de ces observations et confirmé les différences entre ces deux réactions qui évoluent l'un et l'autre en raison de l'arylamine utilisée.

B - ACIDES INDOLYL-3 SUCCINIQUES N-SUBSTITUES

1 - Acide méthyl-1 indolyl-3 succinique

C'est sur l'acide N-méthylé que nous avons mis au point la préparation des acides indolyl-3 succiniques N-substitués (15). Certaines cyclisations dans la réaction de Bischler se font aisément par ébullition, dans l'alcool, du mélange de la cétone bromée et de l'amine aromatique secondaire. Ensuite, après évaporation de l'alcool, on sépare les produits neutres (esters indoliques) des produits basiques, par extraction dans un solvant organique en présence d'acide chlorhydrique 4 N (9). Mais dans le cas de l'acide indolylsuccinique, cette réaction ne donne, après saponification des produits neutres, qu'un très faible rendement. De plus, au cours de la libération de l'acide, on constate un dégagement de gaz carbonique indiquant une décarboxylation partielle.

Pourtant la condensation du γ -bromacétylsuccinate d'éthyle et de la N-méthylaniline semble se faire par simple mélange d'une molécule de la

première avec deux molécules de la seconde, une mole supplémentaire étant nécessaire pour fixer l'acide bromhydrique formé. Dans ces conditions le bromhydrate précipite et son poids indique approximativement le rendement. On peut également doser le brome ionique après avoir séparé les produits de la réaction par l'eau et un solvant organique : éther ou benzène. En traitant à l'acide chlorhydrique 4 N ce solvant organique (9), on pouvait penser séparer les produits basiques (aniline et amine condensée) des produits neutres n'ayant pas réagi. L'expérience a montré qu'il n'en est pas ainsi. Tous les essais de cyclisation tentés sur la fraction basique ne donnent que très peu de produits indoliques comme cela avait été constaté lors de la cyclisation dans l'alcool. De nombreuses techniques de condensation ont été essayées sans plus de succès. Nous avons remarqué presque chaque fois que si le rendement en produit condensé pouvait être souvent de 80 à 90 %, d'après la quantité de bromhydrate d'arylamine formée, la fraction basique isolée, cyclisée et ensuite saponifiée ne fournissait que très peu d'acide indolique. Il en était de même pour la fraction neutre devant contenir l'ester indolique. Quand après l'avoir saponifiée on tentait de précipiter l'acide, un trouble visible à pH 7 disparaissait en milieu plus acide en même temps qu'on observait une décarboxylation mais aucun produit ne se séparait ni sous forme de cristaux, ni même sous forme d'huile.

Les condensations et cyclisations dans l'alcool étaient finalement d'un rendement supérieur.

Nous avons alors pensé que la fraction supposée neutre contenait non pas un dérivé indolique, mais un ester d'acide aminé (amine tertiaire) qui, par saponification, donnait un diacide aminé soluble en milieu acide comme en milieu basique et facilement décarboxylé. Cette hypothèse a été vérifiée d'une part par l'analyse, d'autre part par la cyclisation ultérieure de ce produit qui donne bien le diester attendu.

Ces deux corps ont du reste des points d'ébullition identiques.

La quasi totalité de l'amine tertiaire intermédiaire reste donc dans le solvant organique malgré la présence d'acide chlorhydrique et cette "fraction neutre" doit être cyclisée par la suite. A partir de ce produit, on obtient alors un rendement en acide, de près de 80 %.

On a constaté que la condensation peut fournir quatre dérivés distincts, surtout si on tente de la rendre maximale par un certain temps de chauffage au reflux de l'alcool éthylique : tout le bromhydrate n'ayant pas été entièrement séparé, on se trouve dans une des conditions favorables à la fermeture du cycle indolique. On a donc à la fois l'amine tertiaire de condensation et une petite quantité d'ester indolique. De plus, si la fraction soluble dans le benzène est lavée à la soude diluée, on isole de cette solution alcaline une fraction acide formée principalement de diacide et d'un peu de monoacide ester. On notera au passage qu'il est indispensable de les éliminer, les acides indoliques se décarboxylant facilement vers 180-200°, point d'ébullition, sous quelques centièmes de millimètres des amines tertiaires comme des diesters ; sans cette précaution, on ne parvient pas à obtenir un vide stable, la distillation ne peut être régulière et une surchauffe alors possible, abaisse considérablement les rendements.

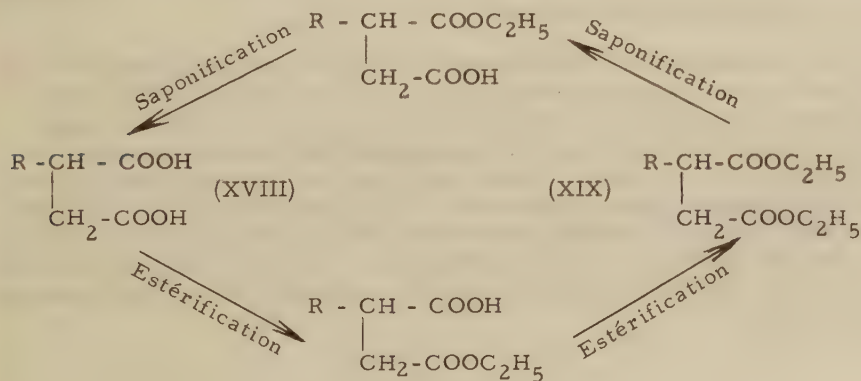
Nous avons pu, au cours de ces opérations, isoler les quatre produits cités plus haut. Cependant le rendement final en ester indolique est sensiblement le même, soit que l'on sépare et distille l'amine intermédiaire, soit que l'on cyclise directement l'ensemble des produits bruts de la condensation. On peut cycliser par chauffage à 150° en présence de chlorure de zinc anhydre (16). Mais il est préférable d'utiliser une méthode plus douce évitant la formation de résines (17). Cette méthode peut être considérée comme intermédiaire entre la précédente et la condensation-cyclisation dans l'alcool dont on a parlé plus haut. Les produits de condensation sont additionnés de la moitié de leur poids de chlorure de zinc anhydre finement broyé. On ajoute un volume égal d'alcool absolu, il se produit un léger échauffement. On porte à reflux pendant 6 heures, mais l'opération peut se poursuivre toute une nuit sans inconvénient. On reprend les produits de la réaction par l'acide chlorhydrique 4 N et le benzène pour séparer les produits minéraux des produits organiques. Il suffit d'éliminer les petites quantités d'acides formés et de distiller le diester indolique. Finalement on obtient environ 45 % de diacide, rendement calculé à partir de la bromocétone.

Tous les esters éthyliques des acides indolylsucciniques N-substitués ont été obtenus d'après cette méthode (Tableau I).

2 - Acides indolyl-3 succiniques N-substitués

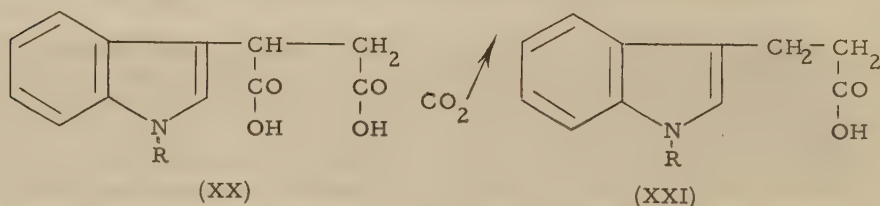
La préparation des acides eux-mêmes n'offre pas en général de difficultés majeures, la saponification des esters s'effectuant le plus souvent de la façon suivante. On les dissout dans la potasse méthylique à 40 % et on porte cette solution à reflux de 4 à 12 heures. Le diester est toujours soluble au départ, mais après 10 à 15 minutes, peut précipiter un produit blanc insoluble qui est un monosel de potassium-monoester. Ce fait confirme ce qui a été signalé à propos des esters d'acides phénylsucciniques qui se saponifient partiellement pour former des esters acides.

Tout ceci est en accord avec les travaux de E. E. Blaise (18) qui avait remarqué que lorsque la molécule de l'acide succinique est dissymétrique (acides succiniques monoalcoylés) les deux fonctions acides ont des propriétés différentes, le carboxyle secondaire s'estérifiant beaucoup plus lentement que le carboxyle primaire. On peut ainsi envisager le passage du diacide (XVIII) au diester (XIX) et réciproquement, par deux intermédiaires différents.



On peut donc conclure que l'ester acide insoluble, après le premier temps de la saponification, est l' α (indolyl-3)- β carboxypropionate d'éthyle.

Il faut alors ajouter 15 à 20 % d'eau pour le solubiliser et obtenir la saponification totale. Quand celle-ci est achevée, il y a surtout, après refroidissement, un produit cristallisé. C'est le disel de potassium qui n'est pas toujours soluble dans le mélange hydroalcoolique. De toute façon, on chasse l'alcool et ajoute de l'eau pour tout solubiliser. On élimine l'insaponifiable par extraction à l'acétate d'éthyle et précipite l'acide indolique par acidification. Au cours de cette dernière opération, on voit quelquefois aux environs de pH 6 précipiter, non le diacide libre, mais un monosel monoacide qui se dissout à un pH plus acide et avant la précipitation du diacide. On a remarqué que dans ce cas, ce dernier est difficile à faire cristalliser, il se sépare le plus souvent en huile, on l'isole alors par extraction à l'acétate d'éthyle. Dans d'autres préparations, l'acide peut précipiter sous la forme d'un hydrate bien cristallisé. Comme tous les acides indolylcarboxyliques ou acétiques, ces acides succiniques (XX) perdent, par chauffage au-dessus de leur point de fusion, la fonction carboxyle fixée en β , c'est-à-dire sur le carbone le plus substitué. On peut donc, à partir des acides indolylsucciniques, préparer les acides indolylpropioniques correspondants (XXI).



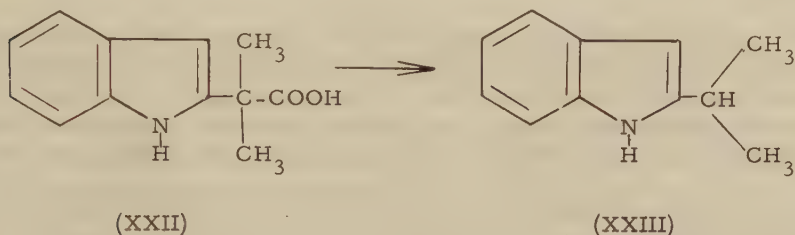
Nous verrons du reste que c'est le seul acide isolable à l'état libre dans la série de l'acide indolyl-2 succinique.

3 - Vérification de structure

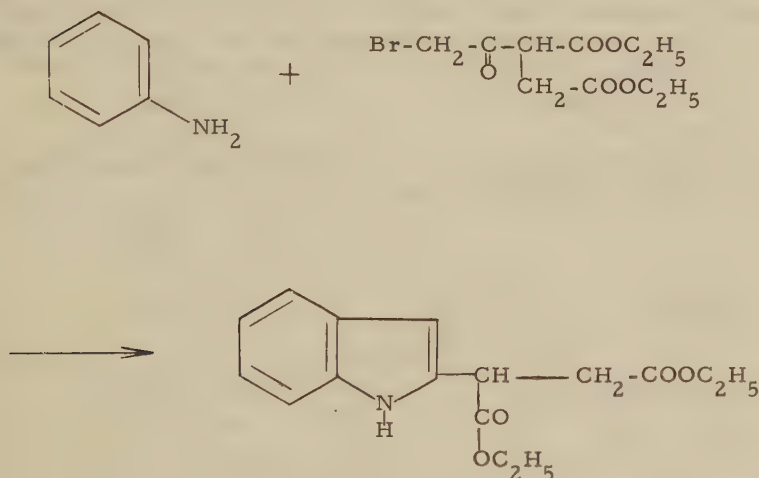
On a pu identifier l'acide N-méthyl indolyl-3 succinique préparé selon cette méthode au produit de méthylation de l'acide indolyl-3 succinique authentique préparé par la méthode de O. Diels et K. Alder (1) en appliquant à ce dernier la technique de méthylation de l'indole lui-même (19). On forme le dérivé sodé sur l'azote indolique, par action du sodium dans l'ammoniac liquide, puis on traite par l'iodure de méthyle et on isole finalement, avec un rendement d'environ 40 %, un acide ayant les mêmes caractéristiques physiques et analytiques que l'acide obtenu par la technique décrite ci-dessus. On était donc bien en présence d'un N-méthylindole substitué en 3.

C - ACIDE INDOLYL-2 SUCCINIQUE

On parvient aux acides indoliques substitués en 3 en condensant les bromocétones avec une arylamine secondaire et en utilisant le chlorure de zinc comme agent de cyclisation ; par contre, on a vu que l'on doit obtenir un produit de transposition avec une amine primaire en excès et en présence d'hydracide. C'est ainsi que l'on trouve mentionné dans la littérature (20) l'acide (indolyl-2) -isobutyrique (XXII) obtenu à partir de l'aniline et du γ -bromacétyl α, α -diméthylacétate d'éthyle. Mais cet acide, bien plus que les acides indolyl-3 se décarboxyle facilement et donne rapidement, même à froid, le 2-isopropylindole (XXIII).



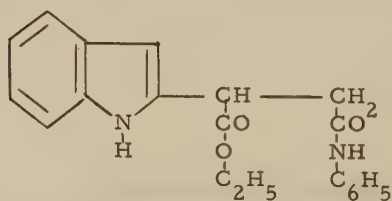
En chauffant à 150° le γ -bromacétysuccinate d'éthyle avec de l'aniline, on peut d'une manière analogue obtenir le diester éthylique de l'acide indolyl-2 succinique. Toutefois, le rendement est faible, de l'ordre de 20 %, alors qu'il atteignait 44 % pour celui de l'ester de l'acide indolyl-2 diméthylacétique.



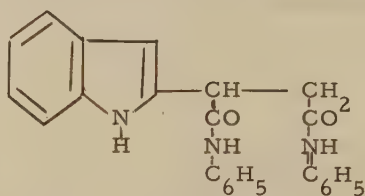
Le diester éthylique de l'acide 3-succinique fond à 79° (1) celui de l'acide 2-succinique à 87°. Mais, après la saponification de ce dernier, quand on tente de libérer l'acide de la solution aqueuse de son sel de sodium il y a décarboxylation et l'on n'a jamais pu isoler qu'un corps dont l'analyse et les propriétés correspondent à un monoacide indolique, c'est-à-dire à un acide indolylpropionique. Son point de fusion est 167°, tandis que l'acide 3-propionique fond à 134° (21) le mélange de ces deux corps fond vers 115°. On est donc bien en présence de l'isomère indolyl-2 propionique, ce qui confirme que le diester fondant à 87° est bien l'indolyl-2 succinate d'éthyle. Le fait de ne pas pouvoir obtenir l'acide libre, de même que le faible rendement lors de la préparation de son diester, limitent les possibilités, dans cette série, à quelques réactions directement applicables aux diesters. L'acide indolyl-2 propionique ne semble pas être connu jusqu'ici.

Mais au cours de la préparation de ce diester, on isole d'autres produits, en particulier un diamide et un amide-ester. On se trouve en effet dans les conditions requises pour obtenir ces corps car une partie du diester, déjà formé, réagit sur l'aniline en excès. C'est une méthode de synthèse souvent utilisée pour préparer les amides à partir des esters.

Ici aussi, les deux fonctions esters succiniques ne réagissent pas d'une manière identique. La fonction amide étant créée par une sorte de saponification de la fonction ester, par l'action de l'amine, il est logique de penser que dans le dérivé mixte, la fonction amide est fixée sur le carbone le moins substitué et possède la structure suivante (XXIV).



(XXIV)



(XXV)

Dans un deuxième temps, la fonction ester restante réagit à son tour et on obtient le diamide (XXV).

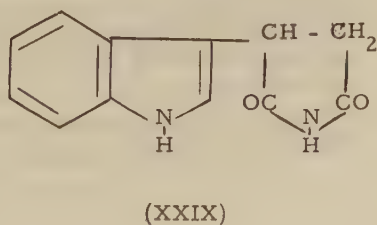
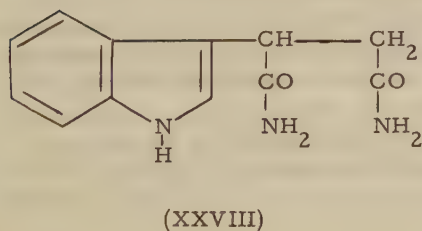
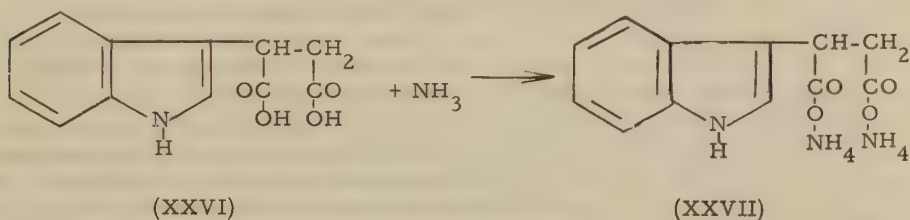
III - LES INDOLYL SUCCINIMIDES

A - SUCCINIMIDES

Lorsqu'on fait agir l'ammoniac sur les anhydrides de diacides, il se forme des composés azotés connus sous le nom d'imides qui résultent de la substitution du groupement bivalent NH= à l'atome d'oxygène reliant les deux carbonyles. L'exemple le plus simple est la formation du succinimide à partir de l'anhydride succinique. On obtient aisément des imides à partir



des diacides susceptibles de fournir des anhydrides cycliques, c'est-à-dire les diacides 1,4 et 1,5. En soumettant leurs sels d'ammonium (XXVII) à l'action de la chaleur, il y a départ de deux molécules d'eau et formation du diamide (XXVIII) puis départ d'une molécule d'ammoniac et formation de l'imide. C'est par cette réaction que l'on peut passer des acides indolyl-3 succiniques (XXVI) aux succinimides correspondants (XXIX).



L'action de l'urée sur les diacides peut également conduire aux imides (8). Pour sa simplicité, nous avons préféré la première méthode. Un acide indolylsuccinique est dissous dans l'ammoniaque. Par évaporation de l'eau, on peut isoler son diel d'ammonium qui est souvent cristallisé et dont la distillation sèche et sous vide conduit à l'imide (22). Mais ceux-ci ayant des températures d'ébullition élevées, on peut, plus simplement, chauffer la masse restant après l'évaporation entre 180 et 220° pendant 3 à 4 heures (23). Après refroidissement, on reprend les produits de la réaction par l'alcool. On obtient des cristaux qui sont parfois un mélange d'imides et d'amides. Leur séparation n'est pas toujours facile, leur solubilité étant souvent voisine. Les diamides fondent en général à une température plus élevée que les imides. Dans une cristallisation fractionnée, l'observation des points de fusion permet de suivre l'enrichissement en l'un ou l'autre composé. On constate qu'au fur et à mesure de leur purification, les diamides sont de moins en moins solubles dans les alcools ou les mélanges hydroalcooliques dans lesquels ils se solubiliseraient tout d'abord. On peut les recristalliser alors dans l'acide acétique.

B - SUCCINIMIDES N-SUBSTITUÉS

Pour obtenir les imides alcoylés sur l'azote de cet hétérocycle, on peut envisager deux méthodes : l'utilisation d'amines primaires au lieu de l'ammoniac dans la réaction précédente ou l'alcoylation du succinimide (24). L'atome d'hydrogène fixé à l'azote est un hydrogène acide qui, comme dans le phthalimide, peut donner un sel de sodium (25) ou même un sel d'argent (26). En faisant réagir sur ces sels des dérivés halogénés, on peut alcoyler l'imide.

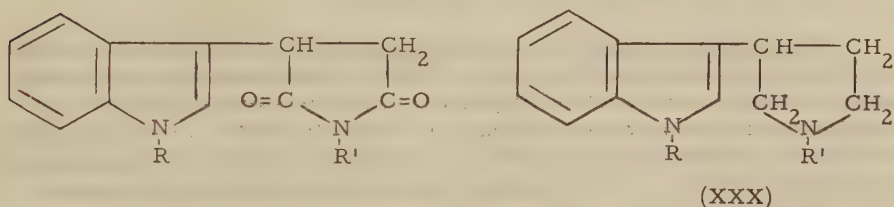
Mais la première réaction qui ne comporte qu'une étape est plus simple et d'un meilleur rendement. Elle peut s'effectuer en tube scellé avec l'anhydride (27) ou avec l'acide lui-même (28) mais encore plus facilement par distillation (29) ou chauffage direct de l'acide succinique et de l'amine envisagée.

La réaction conduit alors aux diamides et imides N-substitués. Avec des amines à haut point d'ébullition comme la benzylamine, on peut utiliser directement l'ester sans passer par l'intermédiaire du diacide. Cette réaction n'est que l'extension de celle très générale de la préparation des diamides à partir des esters et dont nous parlerons plus loin.

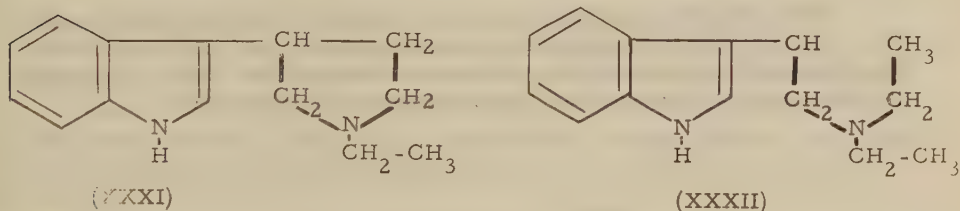
Ces imides forment sur l'azote indolique des picrates pour la plupart bien cristallisés, colorés en rouge et qui permettent d'isoler le produit quand celui-ci cristallise mal ou précipite sous forme d'huile. Ce picrate, dissous dans le benzène et chromatographié sur colonne d'alumine, libère le dérivé indolique, puisque l'acide picrique reste fixé sur l'adsorbant tandis que l'imide est entraîné par le solvant. Seuls les imides NH, où l'hydrogène est acide, restent également fixés sur l'alumine, mais la coloration intense de l'acide picrique et la fluorescence du dérivé indolique permettent de séparer deux zones dans la colonne et d'isoler l'imide cherché. Ces imides présentent en effet une fluorescence jaune vert très nette à la lumière ultraviolette, aussi bien pour le produit cristallisé que pour le produit en solution dans les solvants organiques usuels. Ils sont insolubles dans l'eau. Ce sont des corps presque toujours bien cristallisés, certains jaunes, d'autres blancs, leurs points de fusion sont toujours inférieurs à ceux de l'acide correspondant.

IV - LES INDOLYL PYRROLIDINES

Par réduction des deux groupes CO des succinimides indoliques, on obtient les pyrrolidines correspondantes (XXX) c'est-à-dire des amines hétérocycliques où l'azote occupe la même position par rapport au noyau indolique que dans les tryptamines



En particulier l'(indolyl-3')-3 N-éthylpyrrolidine (XXXI) peut être regardée comme la N,N-diéthyltryptamine (XXXII) cyclisée.



Certains auteurs ont réduit des succinimides par électrolyse (30) mais ils obtenaient souvent, mélangés aux pyrrolidines, des pyrrolidones, corps comportant encore une fonction carbonyle non réduite. D'autres auteurs ont utilisé le chromite de cuivre à 250° sous 200 et même 300 atmosphères (31). L'emploi de l'hydruide de lithium aluminium comme agent réducteur est préférable à tous points de vue (32, 33). Les nombreux exemples de réductions de ce type rencontrés dans la littérature ne diffèrent pas sensiblement. Seuls varient le temps de chauffage et le solvant utilisé.

Nous avons nous-mêmes employé le tétrahydrofuranne et l'éther. Le premier permet de porter la solution à une température plus élevée, le second d'obtenir une concentration en hydruide plus forte. Malgré un grand

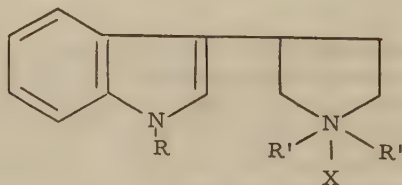
nombre de réductions, il est difficile de conclure en faveur d'un solvant plutôt que de l'autre. Dans les cas où le succinimide est peu soluble, la réaction s'effectue, mais très lentement, le produit n'entrant que progressivement en solution au fur et à mesure de la réduction. Le temps de reflux doit alors être de deux à trois jours et même davantage. Il est donc toujours préférable d'utiliser le solvant où le succinimide est le plus soluble.

Toutes ces bases indoliques ont été isolées à l'état de chlorhydrates. Ce sont des corps pour la plupart très hygroscopiques, difficiles à obtenir à l'état cristallisé et qui ne peuvent se conserver que dans un dessiccateur. Pour les préparer, il faut éviter toute trace d'humidité. La meilleure technique consiste à préparer, juste avant son emploi, une solution parfaitement sèche d'acide chlorhydrique dans l'éther anhydre. Dans le ballon même où celle-ci vient d'être faite, on ajoute, goutte à goutte, sous agitation, la base dissoute elle-même dans l'éther anhydre ; le produit solide obtenu est lavé rapidement par décantation avec de l'éther anhydre, afin de retirer l'excès d'acide chlorhydrique toujours avide d'eau.

On essore sur verre fritté sans enlever la totalité du solvant qui sera évaporé directement dans un dessiccateur.

Mais toutes les tentatives de réduction faites sur les succinimides non alcoylés en utilisant l'hydrure de lithium aluminium dans les conditions précédentes sont restées négatives. Nous ne sommes parvenu aux pyrrolidines correspondantes que par une voie détournée. Le succinimide N-benzylé peut être aisément réduit par l'hydrure de lithium aluminium en N-benzylpyrrolidine. Le chlorhydrate de cette base traité en solution hydroalcoolique vers 60° en présence de charbon palladié par l'hydrogène à la pression ordinaire, se débenzyle presque quantitativement (34). Après séparation du catalyseur et évaporation du solvant, on obtient directement le chlorhydrate de l'indolylpyrrolidine.

D'une manière inverse, nous avons tenté d'alcoyler cette pyrrolidine. La base libre a été soumise, en tube scellé à 100°, à l'action d'un éther halogéné en présence de carbonate de sodium (35). Mais le produit isolé au cours de cette réaction est l'ammonium quaternaire.



V - LES DIAMIDES INDOLYL SUCCINIQUES

Ces amides sont des produits intermédiaires dans la synthèse des indolylsuccinimides ; on a souvent constaté en effet au cours de telles préparations, que l'on obtenait un mélange d'imides et de diamides. Par cristallisation fractionnée on peut séparer et isoler ces deux produits. Mais la synthèse des amides eux-mêmes peut se faire directement. On dissout un diester indolylsuccinique dans de l'alcool méthylique saturé à froid par de l'ammoniac gazeux (ou par une amine anhydre) et on chauffe en tube scellé à 150-180° pendant un temps variant de 6 à 48 heures. Les corps obtenus sont en général peu solubles dans le méthanol et sont souvent cristallisés dès l'ouverture du tube scellé. On les recristallise alors dans l'éthanol ou l'acide acétique. Leurs points de fusion sont élevés.

- - o o O o o - -

VI - LES INDOLYL BUTANEDIOLS

Comme tous les esters (36), les diesters indolylsucciniques peuvent être réduits en alcool correspondant par le borohydrure de lithium. C'est par cette méthode que l'on peut préparer les (indolyl-3')-2 butane diols-1,4.

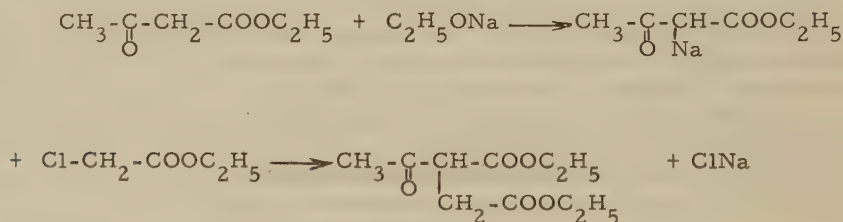
Après avoir préparé une solution de borohydrure de lithium dans le tétrahydrofuranne(37a) on y ajoute le diester succinique et porte le tout à reflux pendant quelques heures. On traite la solution selon la technique habituelle (37b)et isole facilement le diol qui cristallise en présence d'un peu d'eau.

- - o o O o o - -

VII - LES MATIERES PREMIERES

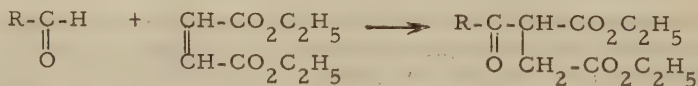
A - ACETYL SUCCINATE

L'acétyl succinate d'éthyle est un produit facilement accessible. Deux voies peuvent être utilisées. La première est la réaction classique des esters β -cétoniques sodés, appliquée à l'acétyl acétate d'éthyle et au monochloracétate d'éthyle dont un bon mode opératoire est décrit dans les Organic Synthèses (38).

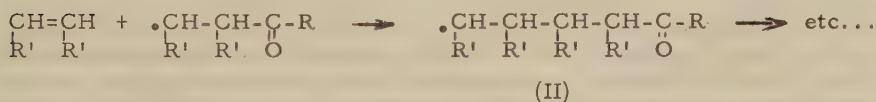
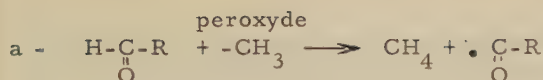


Il faut cependant noter qu'il est difficile d'obtenir en fin de réaction la neutralisation totale de l'éthylate de sodium. On doit alors acidifier jusqu'à légère décoloration (pH 5), faute de quoi le chlorure de sodium précipite mal et sa filtration est extrêmement longue.

La deuxième méthode est la condensation d'un aldéhyde et d'un ester maléique (39).



Sous l'action de peroxydes (a) ou du rayonnement photochimique (b) un aldéhyde peut former un radical libre qui s'additionne sur un alcène(40). Quand la quantité d'aldéhyde est de 3 à 6 fois celle du dérivé éthylénique, il se forme principalement le produit d'addition molécule à molécule (I) accompagné d'une faible proportion de corps à plus hauts points d'ébullition (II) engendrés par une réaction en chaîne comme en donnent fréquemment les réactions radicalaires.



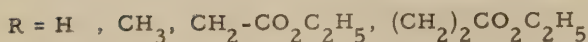
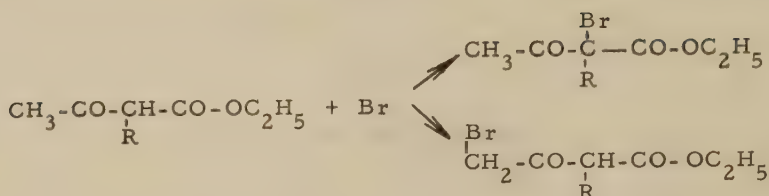
Le radical R' est le plus souvent une fonction ester éthylique, le radical R peut être un alcoyle quelconque.

La réaction catalytique s'effectue à chaud en autoclave. La quantité de peroxyde est d'environ 1 à 2 % du poids total des réactifs. Un peroxyde de benzoyle à 70 % de produit pur (41, 42) convient encore parfaitement. Il est très important de déterminer avec exactitude la température optimale. On y parvient en chauffant lentement la masse réactionnelle. On arrête le chauffage quand le thermomètre accuse une montée rapide d'une douzaine de degrés. On maintient alors pendant 4 à 5 heures la température à une valeur légèrement inférieure au maximum atteint, qui se situe aux environs de 85° dans le cas de l'aldéhyde éthylique. Le rendement est en moyenne de 75 %. Cette synthèse a été préférée à la préparation classique. Son rendement est meilleur et elle permet de travailler sur des quantités plus importantes. On n'est pratiquement limité que par la capacité de l'autoclave. Dans un appareil de 1 litre, on peut obtenir près de 500 g d'acétylsuccinate d'éthyle en une seule opération. Les deux matières premières nécessaires sont aisées à obtenir si on ne peut se les procurer commercialement. L'aldéhyde éthylique doit toujours être redistillé s'il n'est pas d'une préparation récente. Le produit commercial ne comportant pas le plus souvent de stabilisant, il peut arriver qu'il ne contienne que 50 % de corps distillant à la température requise. De toute façon, il se prépare aisément par dépolymérisation du paralaldéhyde (43) ; l'on obtient de même facilement le maléate d'éthyle ou de méthyle à partir de l'alcool correspondant et de l'anhydride maléique (44).

B - BROMURATION

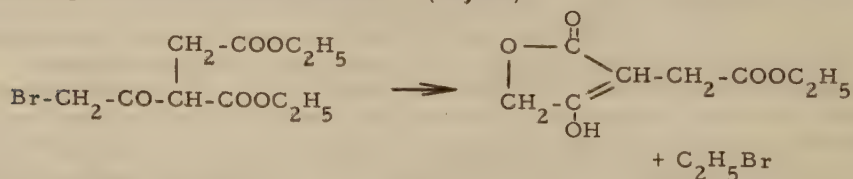
La réaction de bromuration de l'acétylacétate d'éthyle est applicable identiquement aux esters de l'acétylsuccinate d'éthyle. Elle peut se faire soit en α soit en γ (45). Elle peut être, du reste, généralisée aux esters

acétylacétiques moins substitués en α .



La méthode de Conrad (46) qui est un des premiers à avoir étudié cette réaction, n'a pas sensiblement été modifiée depuis, et les observations de cet auteur restent valables. C'est ainsi que H. Gault et L. Klees remarquèrent également que l' α -bromacétylacétate d'éthyle préparé par action directe du brome à froid dans un mélange d'eau et de glace, et abandonné à lui-même se transposait après 15 à 20 heures en γ -bromo. La température n'intervient pas dans cette réaction, le produit étant parfaitement distillable, mais une trace d'acide libre le catalyse rapidement (47) Kharasch (48) a repris en détail cette transposition et a pu conclure que les α -bromacétoacétates et les α -bromo α -méthylacétoacétates ne se transposaient en dérivés γ -bromés que lentement quand ils sont conservés à l'abri de l'air et de la lumière. Le réarrangement est accéléré par l'apport d'oxygène (air ou peroxydes) qui libérerait le brome à partir de l'acide bromhydrique.

La présence d'une base fixant l'acide bromhydrique favorisera la préparation des dérivés α -bromés aussi bien pour l'acétylacétate (49) que pour l'acétylsuccinate, tandis que le dérivé γ -bromé se fera directement dans un solvant organique et en maintenant la température entre 0 et 5° sans neutralisation de l'acide. Les dérivés α ou γ -bromés de l'acétylacétate d'éthyle sont tous les deux distillables, par contre si l' α -bromacétylsuccinate d'éthyle l'est également le γ -bromo, lui, se cyclise en acide tétronique si on tente de le distiller (47, 48).



Le dérivé γ -bromé de l' α -méthylacétylacétate d'éthyle a un comportement intermédiaire : il est distillable (50) dans le vide et ne se transforme en produit cyclique qu'après chauffage à 120° pendant 2 heures (51). L'encombrement progressif du carbone α par H, CH₃ puis CH₂CO₂C₂H₅ favorise donc la formation de la lactone. L' α , α -diméthyl γ -bromo est cependant distillable sans cyclisation.

On a pu préparer aisément le dérivé γ -bromé de l'acétylsuccinate dans l'éther en ajoutant le brome en quantité équimoléculaire et en

maintenant la température entre 0 et + 5° pour éviter la formation de produits dibromés. On laisse au repos pendant une douzaine d'heures pour favoriser la transposition en γ de la petite quantité de dérivé bromé qui aurait pu se faire. On lave ensuite à l'eau jusqu'à neutralité, puis avec une solution de thiosulfate pour éliminer un excès de brome libre. L'éther est évaporé sous un léger vide pour ne pas dépasser une température de 30 à 35° et éviter ainsi la formation d'acide tétronique. Tel quel, le produit est stable et se conserve à la glacière pendant un à deux mois, bien qu'il noircisse et libère peu à peu de l'acide bromhydrique.

C - AMINES AROMATIQUES

Les amines aromatiques qui ont été utilisées pour obtenir les dérivés indoliques N-substitués sont pour la plupart des anilines commerciales ou facilement accessibles par des méthodes courantes (52) telles que la réduction catalytique de bases de Schiff, produits de condensation d'un aldéhyde aromatique et d'une aniline primaire. Cette réduction peut se faire avec l'oxyde de platine à la pression et à la température ordinaires mais il est préférable et plus rapide d'utiliser le nickel de Raney et d'opérer à chaud (80°) et sous pression (150 kg). On prépare ainsi avec un rendement de 80 % la p-méthoxy N-benzylaniline qui conduit aux méthoxy-5 dérivés du N-benzylindole.

Mais pour obtenir les méthoxy-5 N-méthylindoles, il a été nécessaire de mettre au point une préparation aisée et d'un bon rendement de la p-méthoxy N-méthylaniline. Les méthodes qui sont le plus souvent décrites dans la littérature utilisent la p-anisidine, qui est méthylée une seule fois sur l'azote. L'agent de méthylation est soit l'iodure de méthyle (53), soit le sulfate de méthyle (54) en présence d'éthylate ou d'hydroxyde de sodium. Mais la purification de ces produits nécessite de passer par l'intermédiaire du dérivé nitrosé.

Pour être sûr de ne méthyler qu'une fois, le blocage d'un des deux hydrogènes de l'azote a été tenté soit par l'acide p-toluène sulfonique (55), soit par acétylation (56). Ce dernier procédé donne d'emblée un produit pur ne contenant que du dérivé monométhylé. Mais le rendement à partir de la p-anisidine n'est que de 65 %.

En s'inspirant de cette méthode de blocage par acétylation, nous avons pensé utiliser comme matière première, non un anisol, mais le méthylaminophénol qui est préparé industriellement et commercialisé sous le nom de rhodol ou métol comme révélateur photographique. En réalité, le produit courant est le sulfate neutre de p-méthylaminophénol. Après avoir libéré la base de son sel, il suffit donc de méthyler l'hydroxy phénolique et non plus l'azote. Mais on risque également au cours de cette opération de méthyler une deuxième fois l'amine : il faut la bloquer préalablement par acétylation (56). La méthylation (57) se fait alors aisément avec du sulfate de méthyle sur le dérivé sodé du phénol et finalement par hydrolyse alcaline (58), on désacétyle et isole avec un rendement de 80 % le méthylamino p-méthoxybenzène ou N-méthyl p-anisidine.

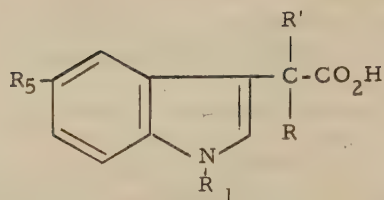
BIBLIOGRAPHIE

Chapitre I

Théorie

- 1 - O. DIELS et K. ALDER et W. LUBBERT *Ann. chem.*, 1931, 490, 277
- 2 - B. ODDO *Gazz. chim. ital.*, 1913, 43, 385
- 3 - R. W. JACKSON et R. M. MANSKE *Can. J. Research*, 1935, 13B, 70
- 4 - G. F. SMITH *Chem. and Ind.*, 1954, 1451
- 5 - H. F. HODSON et G. F. SMITH *J. chem. Soc.*, 1957, 3544
- 6 - O. SCHMITZ-DUMONT et J. HORST *Ann. chem.*, 1939, 538, 261
- 7 - W. F. NOLAND et C. H. HAMMER *J. org. Chem.*, 1958, 23, 320
- 8 - Y. G. PERRON et W. F. MINOR *J. org. Chem.*, 1959, 24, 1165
- 9 - M. JULIA et G. TCHERNOFF *Bull. Soc. chim.*, 1960, 741
- 10 - a) A. BISCHLER *Ber.*, 1892, 25, 2860
b) A. BISCHLER, P. FIREMAN *Ber.*, 1893, 26, 1336
- 11 - MacGEOCH et STEVENS *J. chem. Soc.*, 1935, 1032
- 12 - P. L. JULIAN, E. W. MEYER, A. MAGNANI et W. COLE *J. amer. chem. Soc.*, 1945, 67, 1203
- 13 - R. C. ELDERFIELD *Heterocyclic compounds* John Wiley, New York, 1952, Vol. 3, p. 31
- 14 - P. E. VERKADE, E. F. J. JANETZKY *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1943, 62, 763
- 15 - M. JULIA, J. BAGOT et O. SIFFERT *Pli cacheté n° 1.366 du 1er Décembre 1959*
- 16 - F. BROWN et F. G. MANN *J. chem. Soc.*, 1948, 847, 858
- 17 - A. P. THERENT'EV et M. M. PREOBRAZHenskAYA *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.*, 1957, 3, 560; *Chem. Abstr.*, 1958, 356
- 18 - E. E. BLAISE *C. R. Acad. Sci.*, 1898, 126, 753
- 19 - *Organic Synthèses*, John Wiley, Londres, 1960, Vol. 40, p. 68
- 20 - A. JONSON, *Svensk. Kem. Tidskr.*, 1955, 67, 188; *Chem. Abstr.*, 1956, 10 709
- 21 - NENCKI *Donatsh. Chem.*, 1889, 10, 514
- 22 - Mme RAMART-LUCAS et M. Z. PAPADAKIS *Ann. chim.*, 1933, (10) 18, 49
- 23 - C. A. MILLER et L. M. LONG *J. amer. chem. Soc.*, 1951, 73, 4895-5608; 1953, 75, 6256
- 24 - N. MENSCHUTKIN *Ann. chem.*, 1876, 182, 92
- 25 - M. LANDSBERG *Ann. chem.*, 1882, 215, 212
- 26 - A. S. WHEELER *Amer. chem. J.*, 1900, 23, 148
- 27 - TAFEL et STERN *Ber.*, 1900, 33, 2233
- 28 - MIOLATI *Atti. Accad. Lincei*, 1895 (5) 41, 353
- 29 - *Synthèses Organiques*, Masson & Cie, Paris, 1949, Vol. II, p. 485
- 30 - B. SAKURAI *Bull. Soc. Jap.*, 1935, 10, 311
1936, 11, 41

- 31 - B. WOJAK, H. ADKINS J. amer. chem. Soc. , 1934, 56, 2419
- 32 - D.E. AMES et R.E. BOWMAN J. chem. Soc. , 1952, 1057
- 33 - L.M. RICE, E. REIP et CH. GROGAN J. amer. chem. Soc. ,
1953, 2261-4304-4911
- 34 - J.R. VAUGHAN J. amer. chem. Soc. , 1955, 77, 5757
- 35 - J. JOLIVET Ann. chim. , 1960, 1165, 1210
- 36 - R.F. NYSTROM, W.G. BROWN J. amer. chem. Soc. , 1949, 71, 3245
- 37 - R. PAUL, N. JOSEPH Bull. Soc. chim. , a) 1952, 550
b) 1953, 758
- 38 - Synthèses Organiques, Masson & Cie , Paris, 1949, Vol 2, p. 9
- 39 - T.M. PATRICK J. org. Chem. , 1952, 1009
- 40 - M.S. KHARASCH, W.H. URRY et B.M. KUDERNA J. org. Chem. ,
1946, 68, 1686
- 41 - K. NOZAKI, P.D. BARTLETT J. amer. chem. Soc. ,
1946, 68, 1686
- 42 - Synthèses Organiques, Masson & Cie, Paris, 1931, Vol. I, p. 76
- 43 - V. GRIGNARD, Traité de Chimie Organique Masson & Cie, Paris,
1950, VII, 227
- 44 - R.P. LINSTEAD et H. WHALLEY J. chem. Soc. , 1952, 4, 4844
- 45 - HIRST et A.K. MacBETH J. chem. Soc. , 1922, 121, 2176
- 46 - M. CONRAD Ber. , 1896, 29, 1042
- 47 - H. GAULT et L. KLEES Bull. Soc. chim. , 1926 (4) 39, 884
- 48 - M.S. KHARASCH J. amer. chem. Soc. , 1937, 59, 1655
- 49 - A.K. MacKBETH, D. TRAILL J. chem. Soc. , 1925, 127, 1120
- 50 - H. GAULT et G. THIRODE C.R. Acad. Sci. , 1910, 150, 1123
- 51 - L. WOLFF et C. ERBSTEIN Ann. chem. , 1895, 288, 16
- 52 - A. J. ROE et J.A. MONTGOMERY J. amer. chem. Soc. ,
1953, 75, 910
- 53 - E. FROHLICH, E.N. WEDEKIND Ber. , 1907, 40, 1010
- 54 - F.G. MANN, A.J. TETLOW J. chem. Soc. , 1957, 3361
- 55 - J. HALBERKANN Ber. , 1921, 54, 1666
- 56 - H. PLIEMINGER et C.E. CASTRO Ber. , 1954, 87, 1760
- 57 - F. REVERDIM, A. de LUC Ber. , 1954, 47, 1538
- 58 - W. A. JACOBS J. amer. chem. Soc. , 1917, 39, 2197



DIACIDES INDOLIQUES

N° CT	R	R ₁	R'	R ₅
4035	CH ₂ CO ₂ H	H	H	H
3829	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	H	H
3830	CH ₂ CO ₂ H	C ₂ H ₅	H	H
4076	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
4054	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	H
4071	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	C ₂ H ₅	H
4021	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	H	OCH ₃
3965	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₃
4003	C ₂ H ₄ CO ₂ H	CH ₃	H	H
4002	C ₂ H ₄ CO ₂ H	C ₂ H ₅	H	H
4154	C ₂ H ₄ CO ₂ H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
4077	C ₂ H ₄ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	H
4151	C ₂ H ₄ CO ₂ H	CH ₃	H	OCH ₃
4392	CO ₂ H	H	H	CH ₃ position 2.

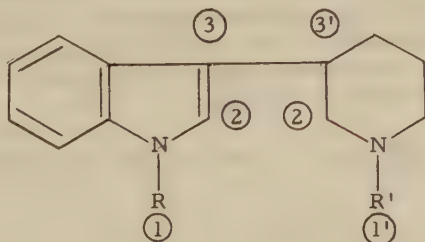
CHAPITRE II

Partie théorique

ACIDES HOMOLOGUES DE L'ACIDE INDOLYL SUCCINIQUE ET DERIVES CORRESPONDANTS

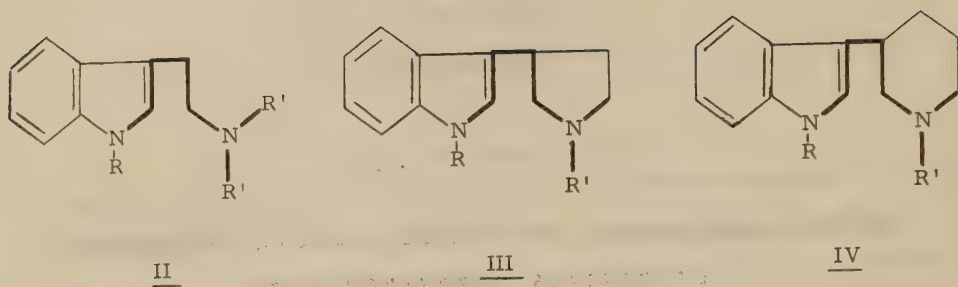
I - ACIDES INDOLYL GLUTARIQUES N-SUBSTITUES

Les pyrrolidines, qui ont été étudiées dans le chapitre précédent, sont des amines hétérocycliques où l'azote occupe une position semblable à celle de l'azote d'une tryptamine. Les amines homologues comportant un carbone supplémentaire, c'est-à-dire ayant un hétérocycle non plus à 5 mais à 6 atomes, sont des indolylpipéridines où la liaison entre les deux hétérocycles, l'indolique et le pipéridinique, doit se trouver entre les deux carbones numérotés "3" elles ont donc la structure suivante (I) :



Dans les trois formules ci-après, on voit la parenté étroite qui existe entre les tryptamines (II), les pyrrolidines (III) et les pipéridines (IV) dont

on vient de parler.

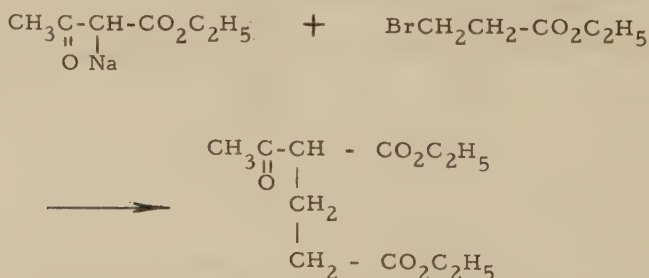


Dans ces trois types de composés, la fonction amine est tertiaire et se trouve liée en 3 à l'indole par une chaîne carbonée à deux atomes : ce sont des aminoéthylindoles. Si, comme on l'a vu précédemment, les pyrrolidines peuvent être considérées comme des éthyltryptamines cyclisées, les pipéridines homologues seraient des propyltryptamines cycliques.

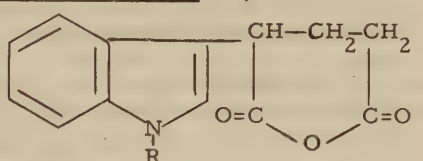
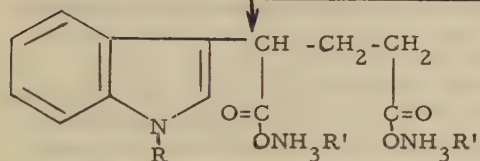
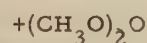
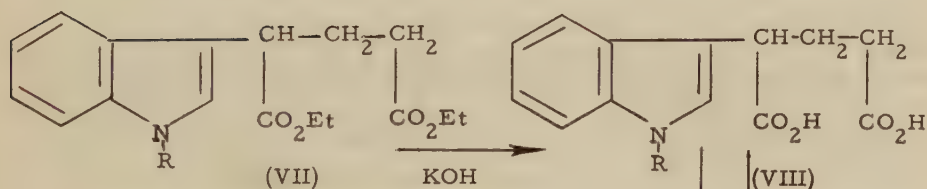
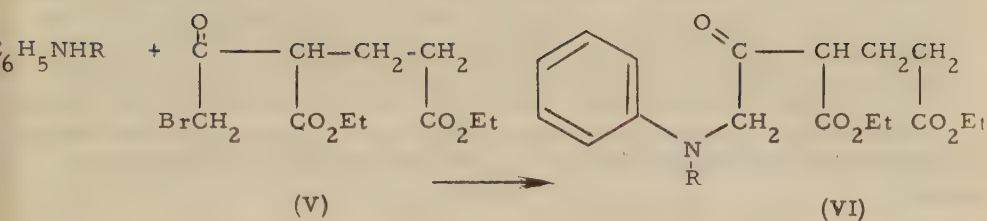
Pour parvenir à synthétiser ces indolylpipéridines, on peut suivre une méthode analogue à celle du chapitre I qui a conduit aux indolylpyrrolidines. Mais, dans cette nouvelle série, le diacide indolyle servant de matière première sera l'homologue supérieur de l'acide indolylsuccinique c'est-à-dire l'acide indolyl-3 glutarique (VIII). Celui-ci est également obtenu par une synthèse de Bischler (V à VIII). Par action de la chaleur sur les sels d'amines de ces diacides (IX), on obtient les glutarimides (XI) qui, par réduction, conduisent aux pipéridines (XII). Nous envisagerons rapidement ces différentes étapes et leurs particularités.

A - ACIDES INDOLYL-3 GLUTARIQUES

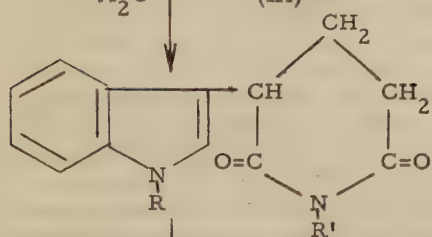
Le bromocétate qui intervient ici dans la réaction de condensation et de cyclisation de Bischler est le bromacétylglutarate d'éthyle. Par une synthèse analogue à celle de l'acétylsuccinate d'éthyle on peut obtenir aisément un tel composé par la condensation du dérivé sodé de l'acétylacétate l'éthyle et du β -bromopropionate d'éthyle.



Mais, pour préparer une certaine quantité de ce diester cétonique,



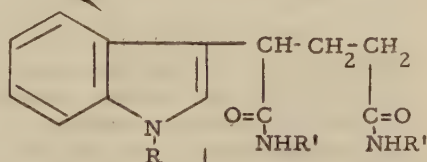
(IX)



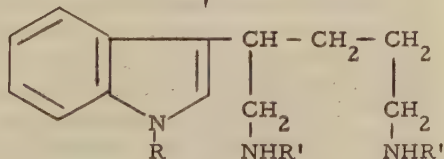
(XI)



(XII)

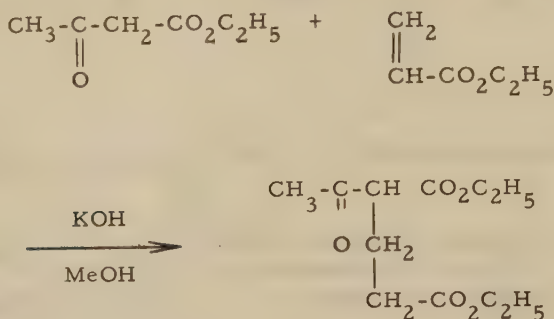


(X)



(XIII)

Il est préférable de faire appel, non au dérivé halogéné, mais à l'acrylate d'éthyle (1) qui, en tant que dérivé éthylénique, se condense sur l'acétylacétate d'éthyle en présence de potasse méthylique comme catalyseur. La réaction qui s'effectue sans solvant est exothermique et une fois mise en route vers 100 à 105°, se maintient d'elle-même à cette température en dehors de tout apport extérieur de chaleur. La vitesse d'addition de l'acrylate permet de la régler. On peut ainsi opérer sur des quantités de réactifs fournissant jusqu'à 500 g de diester cétonique en une seule préparation.



La bromuration de l' α -acétylglutarate d'éthyle est identique à la bromuration de l'acétylsuccinate d'éthyle et les remarques faites pour ce dernier sont également valables.

A froid, entre 0 et 5°, le brome se fixe en γ sur le carbone méthyle. Le rendement est de l'ordre de 90 % mais le produit n'est pas distillable. Sous l'action de la chaleur, il se cyclise aussi en dérivé cétonique (2)



Cette cétone bromée doit être utilisée brute après évaporation du solvant organique sous vide et sans dépasser 35 à 40 degrés. Elle se conserve à la glacière pendant quelques mois dans les mêmes conditions que le γ -bromacétylsuccinate d'éthyle. La synthèse de Bischler effectuée sur cette bromocétone (V) ne présente aucune différence avec la réaction semblable réalisée dans la série succinique et, suivant les amines aromatiques secondaires qui sont utilisées, on obtient des esters indolylglutariques substitués (VII) avec des rendements de l'ordre de 50 %, ce qui est sensiblement identique à ceux des homologues inférieurs. Ces esters conduisent normalement par saponification aux diacides correspondants. Toutefois, lors de leur isolement, les monosels de potassium qui sont particulièrement insolubles précipitent cristallisés vers pH 6 alors que les acides précipitent eux-mêmes en huile à un pH plus acide, vers 4 ou 3 ; il faut alors les extraire par un solvant organique pour arriver à les isoler, et leur cristallisation est difficile. Ce caractère est d'autant plus marqué que l'alcyle de l'azote a un poids moléculaire plus élevé : l'acide N'-benzyl indolyl-3'-2 glutarique est le plus caractéristique à ce sujet.

Il ne semble pas, à notre connaissance, que l'acide indolyl-3'-2 glutarique ait été préparé jusqu'ici.

On pouvait penser qu'à partir de l'acide N'-benzyl indolyl-3'-2 glutarique on parviendrait aux acides indolyl-3 glutariques, par débénylation de l'azote indolique comme on a pu le faire dans la série succinique. Mais tout les essais qui ont été tentés n'ont jamais conduit aux corps attendus, le produit de départ inchangé étant presque toujours récupéré.

D'autres essais ont été effectués en partant non plus du diacide mais de son diester éthylique. Ils n'ont pas été couronnés de plus de succès pas plus du reste que ceux effectués sur les diamides ou les glutarimides.

B - ACIDES INDOLYL-3 BUTYRIQUES

Les acides indolyl-3 glutariques ont une fonction carboxylique fixée sur le carbone " α " de la chaîne de substitution fixée en 3. Il en est de même des acides indolyl-3 succiniques. Ils perdent donc facilement par chauffage le groupement CO_2 pour donner des acides indolyl-3 butyriques, comme les homologues succiniques se décarboxylent en indolylpropioniques.

C - GLUTARIMIDES

Les sels d'ammonium et les sels d'amines des acides indolyl-glutariques (IX) perdent par chauffage deux molécules d'eau et une molécule d'ammoniac ou d'amine en même temps qu'ils se cyclisent pour former un glutarimide : hétérocycle azoté comprenant deux groupements carbonyliques (XI). Cette réaction est en effet identique à celle des sels d'acides succiniques qui conduisent aux succinimides. Elle est très générale. Au cours de ce travail, nous avons pourtant constaté une exception dans le cas de l'acide N-benzyl indolyl-3 glutarique et de la benzylamine. Nous n'avons jamais pu obtenir le glutarimide correspondant, ni en prolongeant le chauffage ni en élevant la température. Il se forme, ou des produits de décomposition ou seulement du diamide. On sait, en effet, que dans le cas général on peut toujours limiter la réaction à la formation du diamide en modérant la température et le temps de chauffage. Il y a uniquement départ de deux molécules d'eau.

D - PIPERIDINES

La réduction simultanée des deux fonctions cétones du cycle glutarimide donne un cycle pipéridinique (XII). Toutes les pipéridines indoliques qui ont été obtenues ont été préparées par réduction dans l'éther anhydre à reflux à l'aide de l'hydruure de lithium-aluminium. La durée de cette réaction est difficile à déterminer exactement mais elle ne doit jamais être inférieure à 24 heures.

Nous n'avons jamais tenté de distiller les bases libres, toujours huileuses, qui ont été isolées après le traitement habituel de la solution réductrice. Elles sont peut être distillables sous un très bon vide. Depuis, nous n'avons en effet remarqué au cours d'un autre travail que des pipéridines substituées également en "3" et de poids moléculaires sensiblement plus élevés distillaient fort bien.

A partir des huiles brutes ou purifiées par les techniques de la chromatographie, nous avons préparé les chlorhydrates selon le procédé

qui a été décrit pour les pyrrolidines. Ces sels sont, pour la plupart, extrêmement hygroscopiques et particulièrement difficiles à isoler. Cependant, bien que cristallisant souvent avec une molécule d'eau, une fois analytiquement purs, un certain nombre d'entre eux sont stables.

Le dérivé indolique comportant le cycle pipéridinique simple (azote non alcoylé) n'a pu être synthétisé par réduction directe du glutarimide correspondant. Il a été obtenu à partir du dérivé pipéridinique N-benzylé qui a été débenzylé à l'aide de charbon palladié. Cette réaction est identique à celle réalisée dans la série succinique.

Mais pour les dérivés de l'acide N-benzyl indolyl-3 glutarique, cette réaction n'a pu être tentée puisque seul le diamide N'-benzyle a pu être isolé et non le glutarimide lui-même. Cependant, comme tous les amides, le diamide N'-benzyl indolyl-3'-2 glutarique est réduit en diamine (XIII) par action de l'hydrure de lithium-aluminium. N'ayant pu suivre la méthode déjà utilisée, nous avons pensé pouvoir obtenir la pipéridine à partir de cette diamine. Une fois débenzylée, cette base pourrait se cycliser par distillation ou chauffage prolongé. Mais la débenzylation de ce produit n'a conduit qu'à des mélanges de corps partiellement débenzylés qui n'ont pu être cyclisés.

Nous avons cependant pu obtenir la diamine primaire, par réduction du diamide correspondant qui, lui-même, est préparé par l'action à chaud et sous pression d'une solution méthyllique d'ammoniac, sur l'ester du diacide. Mais, ni après distillation, ni après chauffage prolongé, nous n'avons pu isoler de corps indiquant que la cyclisation en pipéridine avait été obtenue.

E - DIAMIDES, DIAMINES, DIOLS

Au cours de leurs préparations et bien plus que les succinimides, les glutarimides se trouvent souvent mélangés de diamides ; c'est ainsi que certains ont pu être isolés (IX) lors de ces synthèses. La température nécessaire à la cyclisation en imide semble être plus élevée pour les cycles à 6 atomes que pour ceux à 5, mais la tendance à la résinification est également plus grande et parfois la quantité de produits décomposés est déjà importante avant que tout ce qui est diamide soit transformé en imide. Aussi en limitant la décomposition de sels aminés d'acides indolyl glutariques à la simple déshydratation (IX) on parvient aisément aux diamides. Mais on peut également appliquer la méthode de préparation des amides à partir des esters basée sur leurs réactions, en autoclave ou en tube scellé avec une solution saturée d'ammoniac ou d'amine dans l'alcool méthyllique. La température de 160° est suffisante en général, bien que le rendement ne soit pas toujours quantitatif. Il vaut mieux, pour éviter l'éclatement des tubes scellés, prolonger le chauffage plutôt que d'élever la température. Comme les diamides des acides succiniques, les diamides glutariques sont peu solubles dans l'alcool et ont des points de fusion élevés.

A partir de ces diamides, on peut obtenir les diamines (X) correspondantes par réduction à l'hydrure de lithium-aluminium. Ces diamines sont des bases huileuses qui peuvent être isolées à l'état de chlorhydrates.

Les dialcools se préparent aisément par réduction des esters glutariques au borohydrure de lithium ou par réduction à l'hydrure de lithium aluminium des diacides. Ces dialcools sont des (indolyl-3')-2 pentane diols-1, 5.

II - (INDOLYL-3')-3 PIPERIDINES - AUTRE SYNTHESE

Pour confirmer la structure des indolyl-3, 3' pipéridines, plus que pour trouver une voie plus avantageuse conduisant à ces corps hétérocycliques, nous avons cherché une autre synthèse où la liaison en 3 et 3' serait établie sans ambiguïté. On sait en effet que la synthèse de Bischler peut conduire à deux produits : l'un dit normal (substitution en 3 sur l'indole), l'autre dit de transposition (substitution en 2 sur l'indole).

Il était toutefois probable que, par analogie avec la série succinique, nous nous trouvions bien en présence d'indolyl-3, 3' pipéridines provenant d'acides indolyl-3, 2' glutariques.

Nous avons confirmé cette hypothèse en étudiant l'enchaînement de réactions suivant.

Au sein de l'ammoniac liquide l'azote de l'indole, sodé par le sodium métallique, se méthyle aisément par action de l'iodure de méthyle (3). A partir du N-méthyl indole, on peut préparer successivement le méthyl-1 diméthylamino méthyl-3 indole, l'ammonium quaternaire correspondant, puis l'indolyl-3 acétonitrile par action du cyanure de sodium (4). Cette préparation conduit du reste à la formation d'une petite quantité d'un isomère : le cyano-2 méthyl-3 indole (5).

Par une réaction de Michaël, entre l'acrylate d'éthyle et le N-méthyl indolyl-3 acétonitrile, on obtient le (N-méthyl indolyl-3)-4 cyano-4 butyrate d'éthyle qui, par saponification, donne à son tour l'acide N-méthyl indolyl-3, 2' glutarique.

Cet acide indolyl glutarique a le même point de fusion que l'acide obtenu par la première synthèse et le point de fusion du mélange de ces deux corps est également identique.

De plus, en réduisant l'ester nitrile V à l'aide de l'hydrure de lithium-aluminium, on obtient directement, en une opération, bien qu'avec un faible rendement (de l'ordre de 25 %) l'(indolyl-3')-3 pipéridine (p128). Le chlorhydrate de ce corps a le même point de fusion que le chlorhydrate obtenu précédemment et même point de fusion pour le mélange de ces deux corps. Tout ceci confirme que la structure obtenue est bien celle que nous supposions c'est-à-dire avec une liaison entre le carbone 3 de l'indole et le carbone 3 de la pipéridine et provient d'une synthèse de Bischler normale. Mais la réaction de condensation de Michaël ne donne qu'un rendement médiocre. Plusieurs techniques ont été essayées (6). En employant la méthode de Koelsch (7) modifiée par Bertochio et Dreux (8), on utilise au moins deux molécules de nitrile pour une d'acrylate, de manière à éviter le plus possible la formation d'un dérivé deux fois condensé ; malgré tout il y a une fraction importante à point d'ébullition élevé et le rendement de condensation n'est que de 22 %, ce rendement étant, évidemment, calculé à partir de l'acrylate d'éthyle mis en oeuvre. Mais la

matière première difficile à obtenir, ou tout au moins la plus précieuse, puisqu'elle demande quatre étapes successives, est le N-méthyl indolyl-3 acétonitrile. Le rendement calculé à partir de ce produit est du même ordre de grandeur : 20 %.

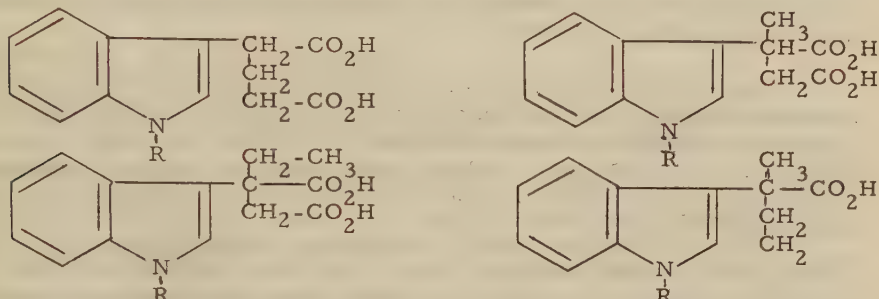
Nous avons tenté la condensation en tube scellé en chauffant deux à trois jours vers 170-180° avec de la potasse méthylique comme agent de condensation. Le rendement de 7,7 % est nettement inférieur au précédent. Cependant le pourcentage de nitrile récupéré étant plus important (70 %) le taux de conversion se trouve porté à 25 %. Mais il se forme déjà une quantité de produit à haut point d'ébullition égale à celle du produit condensé une seule fois. Il est donc contraindre de prolonger le chauffage ou d'élever la température pour tenter d'augmenter le rendement.

La meilleure méthode a été finalement de chauffer 60 heures à 170° en tube scellé et d'employer le triton B (9) au lieu de la potasse méthylique. Le rendement est de 13,5 %, calculé à partir de l'acrylate ce qui est presque moitié de la première méthode, mais on récupère près de 75 % du nitrile, ce qui donne un taux de conversion de 50 % nettement supérieur. Mais les produits non distillables formés représentant près de 17 % du poids total des corps mis à réagir, ce qui ne permet pas d'espérer une nette amélioration de cette réaction.

- - o o O o o - -

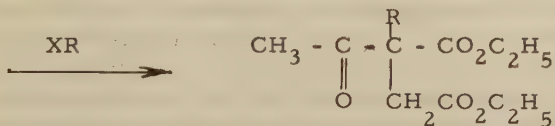
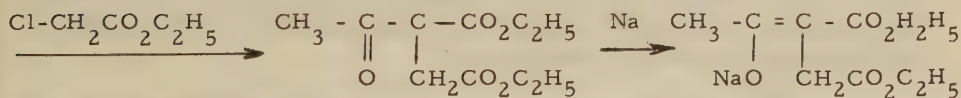
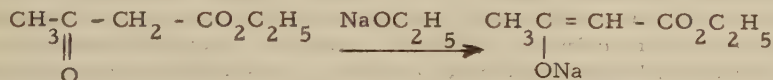
III - DIACIDES ET DERIVES - (INDOLYL-3') 2 ALCOYLES

Parallèlement aux acides (indolyl-3')-2 glutariques, on peut envisager des diacides indoliques isomères, également homologues des acides indolyl-3' succiniques. En effet, les acides (indolyl-3')-2 méthyl-2 succiniques (II) sont isomères des acides (indolyl-3')-2 glutariques (I).



La chaîne en 3' comporte le même nombre de carbones que la chaîne glutarique, mais les deux fonctions acides sont fixées sur deux carbones voisins comme c'est le cas pour les dérivés succiniques. L'acide (indolyl-3')-2 méthyl-2 succinique a, comme homologue supérieur, l'acide (indolyl-3')-2 éthyl-2 succinique (III) mais également aussi son isomère dans la série glutarique, l'acide (indolyl-3')-2 méthyl-2 glutarique (IV).

Tous ces acides (II, III, IV) peuvent être considérés comme des acides indolyl-3 acétiques substitués deux fois sur le carbone α de la chaîne acétique. Mais tous les essais d'alcoylation directe en α , d'acides (indolyl-3')-2 succiniques ou glutariques, ou plus exactement de leurs esters éthyliques n'ont donné aucun résultat acceptable. Pour parvenir à ces corps, il faut encore recourir à la méthode de Bischler en utilisant comme matière première les bromacétyl succinates ou glutarates d'éthyle alcoylés en α . En effet, le carbone α dans l'acétyl acétate d'éthyle se sode une première fois et donne, comme on l'a vu, l'acétyl succinate d'éthyle ou glutarate d'éthyle, selon le dérivé halogéné utilisé. Mais ce carbone, situé en α par rapport à la fonction cétonique, peut, dans certaines conditions, se soder une deuxième fois et conduit à des dérivés α, α dialcoylés.



En particulier on pourrait trouver une voie d'accès aux acides (indolyl-3')-3 glutariques par l'intermédiaire de l'acétyl succinate sodé et condensé à son tour avec le chloracétate d'éthyle comme le fut tout d'abord l'acétyl acétate d'éthyle. En utilisant ce triester cétonique bromé, dans une synthèse de Bischler (p13), après saponification et décarboxylation, on obtiendrait l'acide (indolyl-3')-3 glutarique.

Ce diacide par l'intermédiaire des glutarimides conduirait aux (indolyl-3')-4 pipéridines (10).

Pour parvenir à alcoylér une deuxième fois, il faut préparer le dérivé sodé non plus par l'éthylate ou le méthylate de sodium, mais directement par le sodium en poudre.

Dans l'éther l'acétyl succinate réagit énergiquement avec cette poudre de sodium et la réaction de formation du dérivé sodé se contrôle aisément en réglant la vitesse d'addition. Peu à peu, le sodium se dissout entièrement et la solution se colore rapidement. Par contre, la réaction analogue faite sur l'acétyl-2 glutarate d'éthyle donne un dérivé sodé insoluble dans l'éther.

Selon la nature de l'alcoyle halogéné utilisé, la réaction d'addition se fera plus ou moins aisément, que ce soit sur le dérivé succinique ou sur le dérivé glutarique, l'iodure de méthyle réagit facilement et donne respectivement 72 % et 75 % de rendement après 2 heures de reflux dans l'éther.

Par contre, le chlorure de méthyl allyle de même que l'iodure d'éthyle ne réagissent pas dans ces conditions. Il faut remplacer l'éther par le benzène pour avoir une température plus élevée et maintenir le reflux pendant 24 heures. On parvient toutefois ainsi à un rendement qui, d'ailleurs ne dépasse pas 50 % en dérivé α -éthylé.

Ces cétoesters peuvent se bromer d'une manière analogue à l'acétyl succinate d'éthyle mais il n'y aura ici aucun risque de formation de dérivé α -bromé, le carbone étant entièrement substitué. Puisque au cours de la réaction de bromuration en γ de l'acétyl glutarate d'éthyle on peut envisager tout d'abord une fixation en α suivie d'une transposition en γ (11), le fait que le carbone α soit entièrement substitué peut justifier la lenteur de mise en route de cette réaction avec l'acétyl succinate d'éthyle α -alcoylé comme avec l'acétyl glutarate d'éthyle α -alcoylé. En effet, si on opère selon la méthode générale (12) en refroidissant le mélange réactionnel entre 0 et 5° aucune décoloration du brome n'est visible et la solution prend une teinte de plus en plus foncée. Par contre, si on laisse la température remonter jusqu'à 10 à 15° pour l'acétyl succinate α -méthylé la décoloration se produit et dès cet instant elle se poursuivra régulièrement et permettra même de refroidir lentement jusqu'à la température requise habituellement pour cette réaction. Pour la bromuration de l'acétyl succinate α -éthylé il faut même chauffer jusqu'à 40° pour voir la réaction s'amorcer. Par contre, pour l'acétyl glutarate d'éthyle α -méthylé, la bromuration est rapide et commence à 5°.

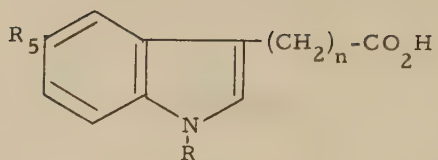
A partir de ces bromocétoesters condensés avec des amines aromatiques secondaires on peut, selon la méthode de Bischler parvenir, après saponification, aux diacides (indolyl-3')-2 succiniques et glutariques 2 alcoylés avec des rendements voisins de ceux obtenus dans les séries alcoylées. Nous avons également pu dans ces séries α -alcoylées, préparer des succinimides et des glutarimides comme cela a été fait dans les séries précédentes.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre II

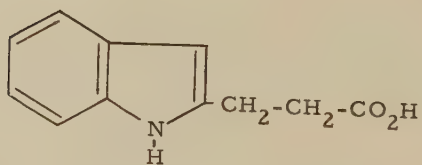
Théorie

- 1 - H.HENKA Ber., 1948, 81, 207
- 2 - F. REUTER et R.B. WELCH J. Proc. Roy. Soc., N.S. Wales,
1939, 72, 120-128 ; Chem. Abstr., 1939, 4198⁹
- 3 - Organic Synthèses, John Wiley, New York, London, 1960, Vol. 40, p. 68
- 4 - H. R. SNYDER et E. L. ELIEL J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 1703
- 5 - H. R. SNYDER et E. L. ELIEL J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 1857
- 6 - Organic Reaction, John Wiley, New York, 1959, Vol. X, p. 9
- 7 - C. F. KOELSCH J. amer. chem. Soc., 1943, 65, 438
- 8 - R. BERTOCCHIO et J. DREUX C. R. Acad. Sci., 1959, 248, 1533
- 9 - J. L. CHARLISH, W. H. DAVIES et J. D. ROSE J. chem. Soc.,
1948, 232
- 10 - A. JONSON Svensk. Kem. Tidskr., 1955, 67, 188 ; Chem. Abstr.,
1956, 10.709
- 11 - A. K. Mac BETH et D. TRAIL J. chem. Soc., 1925, 127, 1121
- 12 - H. GAULT et L. KLEES Bull. Soc. Chim., 1926, 39, 884 .



MONOACIDES

N° C T	R	n	R ₅
4036	H	2	H
3831	CH ₃	2	H
3832	C ₂ H ₅	2	H
4026	CH ₃	2	OCH ₃
4039	CH ₃	3	H
4405	CH ₃	3	OCH ₃



N° CT 4038

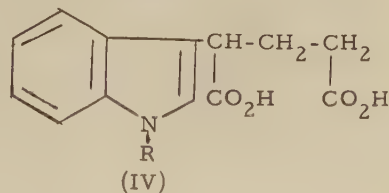
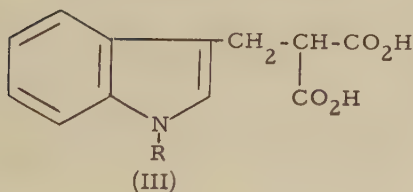
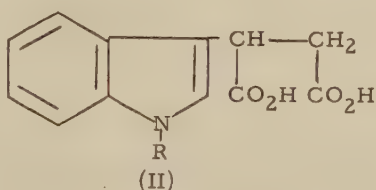
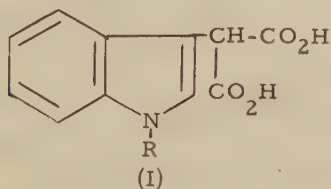
CHAPITRE III

Partie théorique

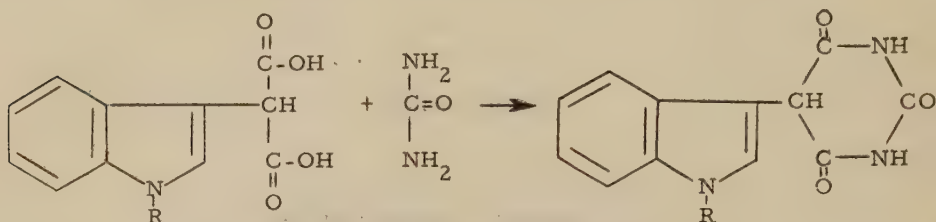
ACIDE INDOLYL-3

MALONIQUE ET DERIVES CORRESPONDANTS

Au début du chapitre précédent, nous avons montré l'analogie de structure qui existait entre les tryptamines, les indolylpyrrolidines et les indolylpipéridines. Nous avons vu également que les deux groupes de diacides permettant d'accéder à ces hétérocycles azotés, c'est-à-dire d'une part les acides indolyl-3 succiniques et, d'autre part, les acides (indolyl-3')-2 glutariques, pouvaient être considérés comme des acides indolylacétiques α -substitués, les premiers par une chaîne méthylcarboxylique (II), les seconds par une chaîne éthylcarboxylique (IV). Par suite, il était logique de tenter de préparer des acides où le substituant serait le carboxyle lui-même lié directement au carbone α , en l'occurrence des acides indolyl-3 α -carboxyacétiques ou acides indolyl-3 maloniques (I). On ne trouve du reste que des acides indolyl-3 méthylmaloniques (III) (1) qui soient signalés dans la littérature en tant qu'acides indolylmaloniques. L'acide indolyl-3 méthylmalonique est du reste isomère de l'acide indolyl-3 succinique. A notre connaissance, l'acide indolyl-3 malonique ne semble pas avoir été préparé jusqu'ici.



De plus, l'observation des propriétés anticonvulsivantes de certains succinimides et glutarimides que nous avons étudiés en tant que dérivés des diacides précédents, nous a incité à poursuivre ce travail vers la recherche de corps indoliques voisins susceptibles d'être également des "anticonvulsivants". Nous étions, là aussi, naturellement conduit vers la synthèse d'acides indolylmaloniques, ceux-ci permettant d'accéder normalement aux acides indolylbarbituriques.

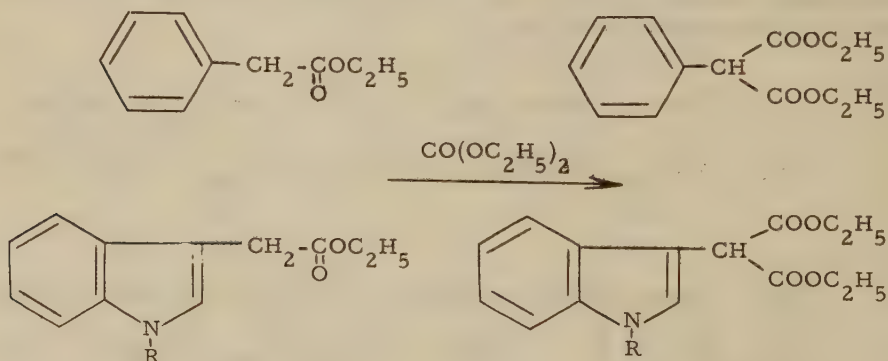


Dans la littérature nous n'avons trouvé que des acides indolyl-3 méthylène-barbituriques (2).

- - - - -

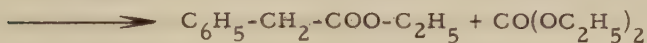
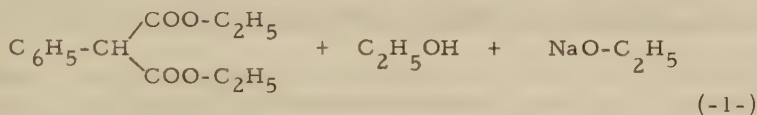
I - ESSAIS DE PREPARATIONS PAR CARBETHOXYLATION

La voie qui semblait être la plus directe pour parvenir aux acides indolyl-3 maloniques, était la "carbéthoxylation" des esters d'acides indolyl-3 acétiques, synthèse calquée sur la réaction du carbonate d'éthyle et du phénylacétate d'éthyle :

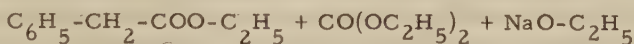


On a estimé pendant longtemps que le carbonate d'éthyle ne pouvait convenir pour des réactions du type Claisen (3, 4, 5). Pourtant, en 1929 (6), Lux (6), par addition lente d'acétate d'éthyle à un mélange chauffé à reflux de benzène, de carbonate d'éthyle et de sodium, obtenait 18 % de diéthylmalonate. Vers la même époque, d'autres auteurs (7) préparaient le phénylmalonate d'éthyle avec 20 % de rendement à partir du phénylacétate d'éthyle et du carbonate d'éthyle avec l'amidure de sodium comme agent de condensation dans l'alcool, l'éther ou le benzène à reflux. Dans le benzène exclusivement et avec un alliage sodium-potassium à 50 %, le rendement était de 49 % (8).

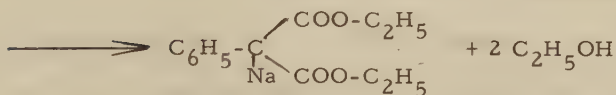
Mais A.C. Cope et S.M. McElvain (9) ainsi que R. Connor (10) avaient montré que les diesters maloniques substitués, chauffés dans l'alcool en présence d'éthylate de sodium, réagissaient de la façon suivante :



ce qui est la réaction inverse de la condensation du carbonate d'éthyle et du phénylacétate d'éthyle.



(-2-)



C'est pourquoi, en s'appuyant sur la réversibilité de ces deux réactions et sur la loi d'action de masse, V. Wallingford (11) a pu obtenir un rendement de 86 % dans la préparation du diéthylphényl malonate. Il utilisait un large excès de carbonate d'éthyle et éliminait l'alcool du milieu réactionnel pour favoriser au maximum la seconde équation. Deux modes opératoires peuvent être employés : l'un consiste à préparer l'éthylate de sodium sec, d'y ajouter le carbonate d'éthyle puis l'ester à condenser, et de distiller, sous vide, l'alcool au fur et à mesure de sa formation. Dans l'autre, on ajoute au contraire l'éthylate de sodium dissous dans l'alcool au mélange chauffé d'ester et de carbonate d'éthyle, de manière à distiller immédiatement le solvant. Quand on ne recueille plus d'alcool la réaction est terminée. Après traitement à l'eau et extraction à l'éther, le produit final est obtenu par distillation.

Mais aucune de ces deux techniques ne nous a permis d'obtenir, à partir de l'acide N-benzyl indolyl-3 acétique, l'acide malonique correspondant. L'échec de cette synthèse est surprenant. La littérature signale pourtant l'anomalie suivante également difficile à expliquer.

Au cours de recherches susceptibles de conduire à de nouvelles synthèses du tryptophane, L.I. Smith et W. Sogn (12) tentèrent d'obtenir le (carbéthoxy-2' indolyl-3')-3 méthylmalonate d'éthyle en appliquant la technique de V. Wallingford au (carbéthoxy-2' indolyl-3')-3 propionate d'éthyle. Mais cette carbéthoxylation s'est révélée impossible alors qu'elle se faisait normalement sur l'(indolyl-3')-3 propionate d'éthyle non substitué en 2'. Ces auteurs furent obligés de l'utiliser comme intermédiaire pour obtenir le corps cherché.

De notre côté à la suite de ces tentatives infructueuses (13, 14) nous nous sommes orientés vers d'autres méthodes.

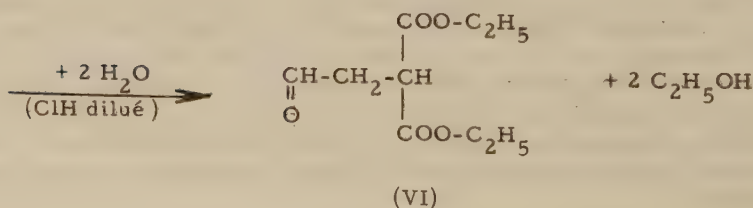
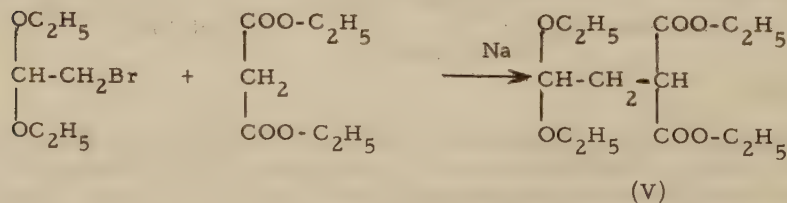
- - o o O o o - -

II - ESSAIS DE PREPARATIONS PAR LA REACTION DE FISCHER

A - SUR L'ACETALDEHYDE MALONATE D'ETHYLE

Nous avons pensé que l'on pouvait parvenir à l'acide indolyl-3 malonique par une synthèse indolique selon E. Fischer (15) en utilisant comme point de départ la phénylhydrazone de l'acétaldéhyde malonate d'éthyle.

On peut, par la réaction du bromacétal sur le malonate d'éthyle sodé (16, 17) obtenir l'acétalmalonate d'éthyle (V) qui, par hydrolyse, donne l'aldéhyde cherché (VI).

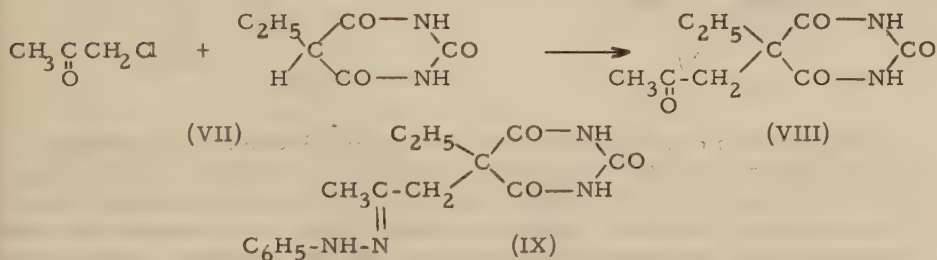


Il est intéressant de noter que selon les conditions et la nature de l'agent d'hydrolyse de cette réaction, on peut parvenir à trois corps différents. La potasse méthylique saponifie le diester et l'on obtient l'acétal-diacide. L'acide chlorhydrique concentré, ou tout autre acide minéral fort, conduit à l'aldéhyde diacide. Seul l'acide chlorhydrique dilué à la température du Laboratoire, permet d'isoler l'aldéhyde diester.

Mais la phénylhydrazone de celui-ci n'a pu être obtenue cristallisée et tous les essais de cyclisation (15, 18) de ce produit huileux, sans doute trop instable, n'ont jamais conduit à des corps définis, encore moins à des dérivés indoliques. Cette tentative de synthèse nous a cependant donné l'occasion de préciser les conditions simples d'une bonne préparation du brom-acétal (19), produit non commercial et souvent plus actif que le chloracétal. Cette préparation qui est largement inspirée de nos précédentes méthodes de bromuration des diesters acétylés est décrite dans la partie expérimentale.

B - SUR L'ACIDE ACETONYL-5 ETHYL-5 BARBITURIQUE

Nous avons alors cherché à synthétiser directement un dérivé indolyl-barbiturique, ce qui était du reste notre objectif final, sans passer par l'intermédiaire de l'acide indolyl-3 malonique. A partir de l'acide éthyl(5 barbiturique (VII) on prépare l'acide acétonyl-5 éthyl-5 barbiturique (VIII) qui donne une phénylhydrazone cristallisée (IX) (23). Une cyclisation de Fischer sur cette dernière devrait conduire à l'acide (indolyl-3')-5 éthyl-5 barbiturique.

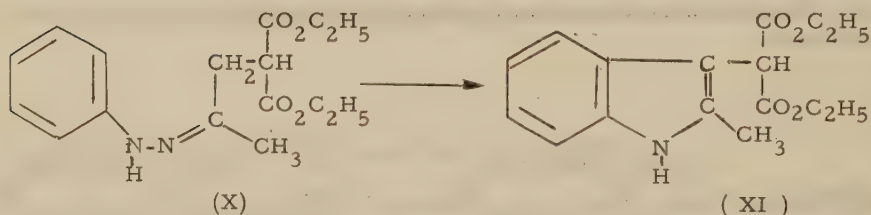
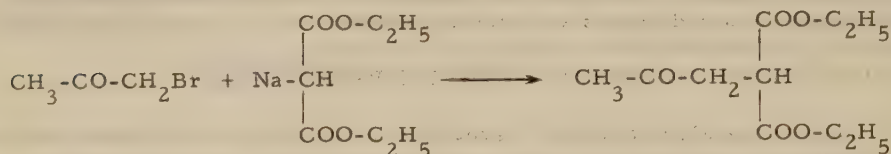


L'éthylmalonate d'éthyle se prépare par condensation de l'iodure d'éthyle sur le malonate d'éthyle sodé (20). L'éthylmalonate d'éthyle est aisément transformé en acide éthylbarbiturique (20, 21) puis, par action de la chloracétone, en acide acétonyl-5 éthyl-5 barbiturique (22) dont la phénylhydrazone se prépare aisément (23).

Les premières tentatives de cyclisation de ce corps sont restées sans résultat et l'on retrouve le plus souvent la phénylhydrazone inchangée, que l'on s'adresse, à l'acide sulfurique, à l'acide chlorhydrique aqueux ou alcoolique ou encore au chlore de zinc. Par contre, en utilisant l'acide acétique saturé de gaz chlorhydrique sec (24) pour être davantage certain d'orienter la cyclisation sur le groupement méthyle, nous avons retrouvé du chlorhydrate de phénylhydrazine et régénéré la cétone. Cependant, nous avons provisoirement laissé de côté l'étude de cette cyclisation car, ayant cherché parallèlement d'autres voies de synthèses, nous en avons trouvée une permettant d'atteindre notre but.

CHAPITRE SUR L'ACETONYL MALONATE D'ETHYLE

Si la synthèse de Fischer avait échoué à partir de la phénylhydrazone de l'acétaldéhyde malonate d'éthyle, il est vraisemblable, comme nous l'avons dit, que ce fut en raison de l'instabilité de ce corps. Or, en 1924, H. Gault et T. Salomon avaient préparé, décrit et étudié l'acétonyl malonate d'éthyle (25). Le rendement de cette préparation est de 70 % en utilisant la bromacétone. L'emploi de la chloracétone, d'un maniement il est vrai plus facile, donne un rendement inférieur (22). La phénylhydrazone (X) quoique instable, a un point de fusion bien caractéristique à 109°. Il suffit de la préparer juste quelque temps avant l'emploi ou de la conserver sous forme cristallisée dans l'alcool méthylique, solvant où elle se forme.

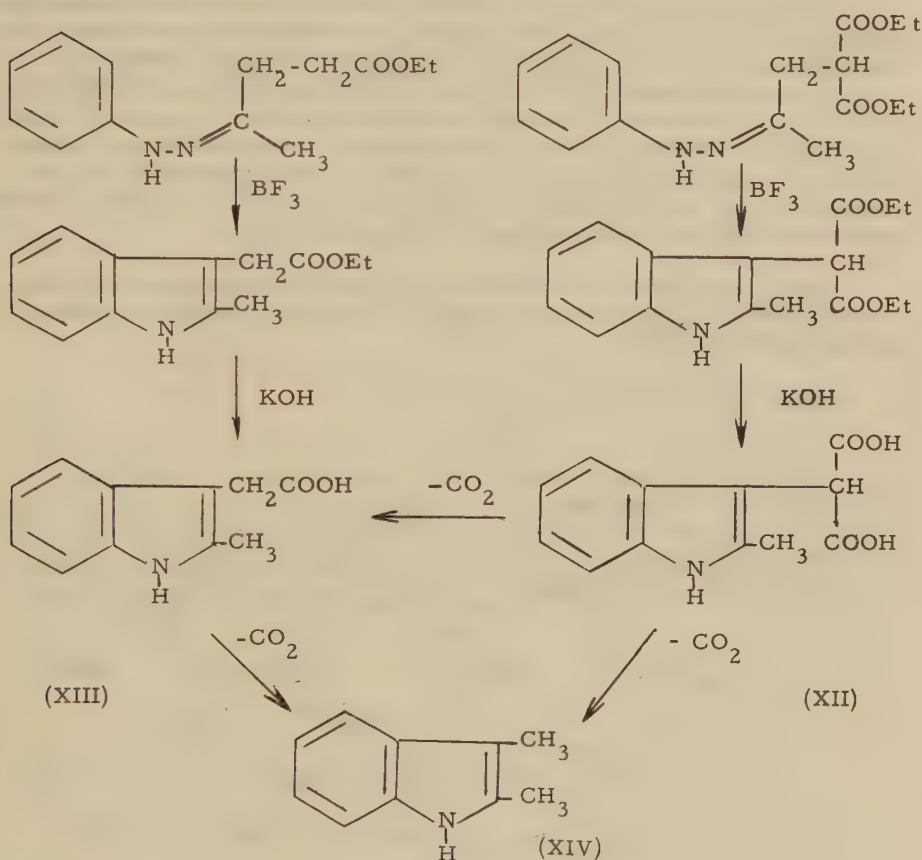


En raison des difficultés rencontrées précédemment, nous avons cherché d'autres agents de cyclisation. Nous nous sommes adressé, d'une part au trifluorure de bore, d'autre part à l'acide polyphosphorique. Si le premier nous a finalement conduit au corps attendu, nous sommes parvenu avec le second à des corps hétérocycliques non pas indoliques, mais ayant six atomes dont 2 d'azote, c'est-à-dire à des pyridazinones.

a) Trifluorure de bore (26, 27)

Nous avons utilisé le plus souvent le complexe étheré de ce corps. C'est un liquide assez dense d'une utilisation facile qui se purifie bien par distillation (Eb = 125°). Il faut, théoriquement, pour la cyclisation une molécule de complexe par molécule de phénylhydrazone. Il se forme au cours de la réaction un complexe fluorure de bore-ammoniac, une molécule d'ammoniac étant éliminée lors de la cyclisation. La technique est simple et consiste à porter un certain temps à l'ébullition la phénylhydrazone et le fluorure de bore en solution dans l'acide acétique. La solution une fois refroidie, on essore le complexe fluorure de bore-ammoniac qui est insoluble et après alcalinisation et extraction au benzène du milieu réactionnel, on obtient une certaine quantité d'huile qui, sans être distillée est recristallisée dans le méthanol et donne environ 30 % de l'ester malonique cherché (XI). Le reste des produits de la réaction n'est pas distillable sans décomposition. Nous avons pu vérifier la structure

de cet ester malonique, d'une part par son spectre ultraviolet, d'autre part par des réactions de décarboxylations successives faites sur l'acide malonique correspondant (XII), très difficile du reste à obtenir cristallisé. Après départ d'un groupement carboxyle on obtient l'acide méthyl-2 indolyl-3 acétique (XIII) qui par une deuxième décarboxylation donne le 2,3-diméthylindole (XIV).



D'autre part, nous avons également étudié cette réaction sur la phénylhydrazone du lévulate d'éthyle, où les rendements sont satisfaisants. Ceci nous a permis de confirmer les réactions précédentes ainsi que la structure des produits obtenus.

En effet, la saponification du méthyl-2 indolyl-3 acétate d'éthyle donne l'acide méthyl-2 indolyl-3 acétique identique à celui obtenu précédemment. Ces deux acides conduisent au diméthyl-2,3 indole par décarboxylation totale.

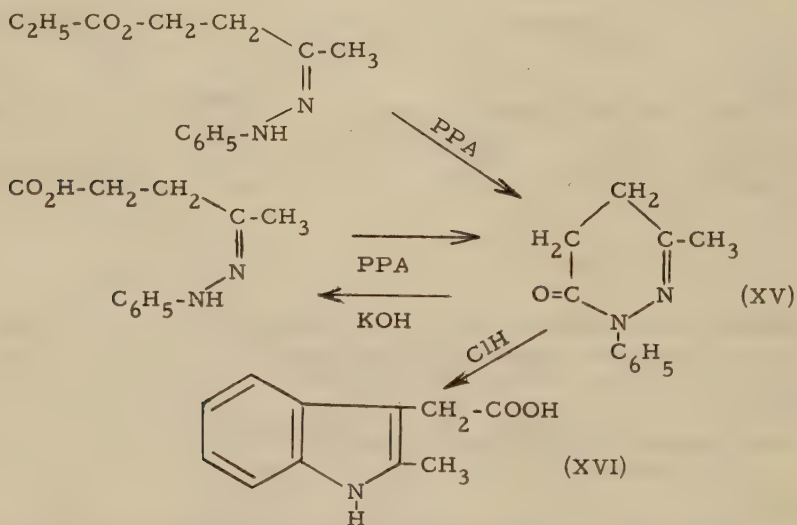
Enfin l'ester diéthylique de l'acide méthyl-2 indolyl-3 malonique nous a permis par condensation avec l'urée (20) de préparer l'acide (méthyl-2' indolyl-3')-5 barbiturique qui donne un hydrate cristallisé avec deux molécules d'eau.

b) Acide polyphosphorique (P.P.A.) (28 à 34)

Cet agent de cyclisation se prépare aisément en dissolvant de l'anhydride phosphorique dans l'acide orthophosphorique. On y ajoute ensuite la phénylhydrazone ou bien simultanément la cétone et la phénylhydrazine qui se condenseront tout d'abord avant de se cycliser.

Si l'on traite la phénylhydrazone du lévulate d'éthyle selon cette méthode et sans apport de chaleur extérieur, on obtient un produit solide recristallisant dans le méthanol et fondant à 109°. C'est la phényl-2 méthyl-6 pyridazinone-3 (XV) (35). La structure de ce produit a été confirmée par sa préparation selon la synthèse classique qui consiste à distiller rapidement la phénylhydrazone correspondante. Inversement, par saponification, on ouvre l'hétérocycle et régénère la phénylhydrazone non de l'ester mais de l'acide lévulique. A partir de celle-ci, on prépare la même pyridazinone par cyclisation à l'acide polyphosphorique.

Enfin, dans certaines conditions (36), on peut passer de la pyridazinone au dérivé indolique correspondant, c'est-à-dire à l'acide méthyl-2 indolyl-3 acétique (XVI).



Nous avons utilisé un mélange à parties égales d'acide chlorhydrique et d'acide acétique et le passage d'un courant de gaz chlorhydrique sec dans la solution alcoolique anhydre (60 %). Si nous avons entrepris l'étude de la cyclisation de ces phénylhydrazones lévuliques par le P.P.A., c'est en raison des difficultés que nous avons rencontrées, quand nous avons utilisé cet agent de cyclisation avec les phénylhydrazones de l'acétonyl malonate d'éthyle. En effet, alors que nous espérions préparer un ester indolique nous avons isolé deux corps : l'un solide, l'autre liquide, le premier en faible quantité.

1) La partie cristallisée est, d'après son analyse, un isomère de l'ester méthyl-2 indolyl-3 malonique que nous avons déjà obtenu avec le fluorure de bore, mais son point de fusion est de 85° au lieu de 122°.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre III

Théorie

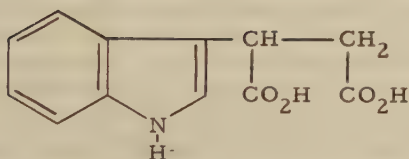
- 1 - H.R. SNYDER, C.W. SMITH et J.H. STEWART J.amer.chem.Soc., 1944, 66, 200
- 2 - AKABORI Pr. Acad. Tokyo, 3-343 ; Chem. Zbl., 1927, II, 1962
- 3 - J. WISLICENUS Ber., 1887, 20, 2930
- 4 - " " Ann., 1888, 246, 313
- 5 - " " Ber., 1894, 27, 795
- 6 - H. LUX Ber., 1929, 62, 1827
- 7 - W.L. NELSON et L.H. CRETCHER J.amer.chem.Soc., 1928, 50, 2758
- 8 - S. KINNER J.amer.chem. Soc., 1937, 59, 332
- 9 - A.C. COPE et S.M. McELVAIN J.amer.chem.Soc., 1932, 54, 4319
- 10 - R. CONNOR J.amer.chem.Soc., 1933, 55, 4597
- 11 - V. WALLINGFORD, A.H. HOMEYER et D.M. JONES J.amer.chem.Soc. 1941, 63, 2056
- 12 - L.I. SMITH et W. SOGN J.amer.chem.Soc., 1945, 67, 822
- 13 - H.G. WALKER, R. LEVINE, R.F. KIBLER et C.R. HAUSER, J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 672
- 14 - F.W. SWAMER et C.R. HAUSER J.amer.chem.Soc., 1959, 72, 1352
- 15 - R.C. ELDERFIELD Heterocyclic compounds John Wiley, New York, 1952, Vol. 3, p. 8
- 16 - W.H. PERKIN et H.S. PINK J.chem.Soc., 1925, 127, 191
- 17 - W.H. PERKIN et C.H.G. SPRANKLING J.chem.Soc., 1899, 75, 11
- 18 - E. ALDLEROVA, I. ERNEST, V. HNEVSOVA, Collect.Czechoslov. chem. Commun., 1960, 25, 4784 ; Chem. Abstr. , 1960, 13095
- 19 - Organic Syntheses, John Wiley, Londres, 1943, Vol. 23, p. 8
- 20 - E. FOURNEAU, Préparation des médicaments organiques, Baillière et Fils, Paris, 1921, p. 300
- 21 - E. FISCHER et A. DILTHEY Ann. Chem., 1904, 335, 334
- 22 - C.D. HURD et M.L. McAULEY J.amer.chem.Soc., 1948, 70, 1650
- 23 - A.V. KIRSANOV et Y. IVASHCHENKO J. Gen.chem.(SSSR), 1938, 8, 1576 ; Chem. Abstr., 1939, 45861
- 24 - N.P. BUU-HOI et P. JACQUIGNON, C.R. Acad.Sci., 1960, 251(2), 1297
- 25 - H. GAULT et J. SALOMON C.R. Acad.Sci., 1922, 174, 754 ; Ann. Chim., 1924, 10(2), 133
- 26 - H.R. SNYDER et C.W. SMITH J.amer.chem.Soc., 1943, 65, 2452
- 27 - D.T. WARNER et O.A. MOE J.amer.chem.Soc., 1948, 70, 2765
- 28 - H.M. KISMAN, D.W. FARNSWORT et B. WITKOP J.amer.chem.Soc., 1952, 74, 3948
- 29 - R.G. GILMORE et W.S. MORTON J.amer.chem.Soc., 1951, 73, 1411
- 30 - H. SINGER et W. SHIVE J. org. Chem., 1957, 84, 22
- 31 - H.R. SNYDER et F.X. WEBER J.amer.chem.Soc., 1959, 72, 2962
- 32 - E.C. HORNING, J. KOO et G.N. WALKER J.amer.chem.Soc., 1951, 73, 5826
- 33 - E.C. HORNING, V.L. STROMBERG J.amer.chem.Soc., 1952, 74, 2680
- 34 - M. PARMETER, G. COOK et W.B. DIXON, J.amer.chem.Soc., 1958, 4621
- 35 - W.G. OVEREND et L.F. WIGGINS J.chem.Soc., 1947, 549
- 36 - W. WISLICENUS et M. WALDMULLER Ber., 1911, 44, 1564
- 37 - W.G. OVEREND, L.M. TURTON et L.F. WIGGINS J.chem.Soc., 1950, 356

CHAPITRE PREMIER

Partie expérimentale

ACIDES ET DERIVES INDOLYL SUCCINIQUES

I- ACIDE INDOLYL-3 SUCCINIQUE



PM = 233
F = 197°
4035 CT

A - MALEYLDIINDOLE (1, 3)

PM = 332 F = 157°

Indole	PM = 117	1/5 mol.	24 g
Anhydride maléique	PM = 98	1/5 mol.	20 g

Dans une fiole Fourneau introduire les deux produits dans l'ordre indiqué et sans solvant. Dès qu'ils sont en contact, une coloration jaune apparaît tandis qu'ils commencent à fondre. Par agitation à la température ordinaire, sur un appareil à va-et-vient, ils se dissolvent peu à peu l'un dans l'autre et bientôt de petits cristaux jaunes apparaissent dans la masse liquide. Quand celle-ci devient trop épaisse, ajouter 25 cm³ d'acétate d'éthyle et poursuivre l'agitation pendant environ 12 heures. Après un temps égal de glacière, essorer les cristaux jaunes et les laver avec un peu d'acétate d'éthyle. Ils sont recristallisés dans l'acétone, fondent à 157° (Litt. (1) F = 157°) et pèsent 30 g, soit un rendement de 90 %. Si, dans ces conditions, on opère sur des quantités supérieures à 50 g d'indole le rende-

ment se trouve abaissé dans des proportions importantes.

Analyse : $C_{20}H_{16}O_3N_2 = 332$ Calc. % : C 72,28 H 4,85
Tr. : 72,44 4,90

B - ACIDE INDOLYL-3 SUCCINIQUE (1,3) 4035 CT

PM = 233 F = 198°

On saponifie le produit obtenu dans l'opération précédente.

Maléyldiindole PM = 332 1/30 mol.	10 g
Potasse	30 g
Eau	100 cm ³

Dissoudre le maléyldiindole dans la solution de potasse et porter le tout à ébullition à reflux pendant trois heures, de préférence sous une hotte. Au cours de cette opération, on voit peu à peu des cristaux se déposer dans le réfrigérant. C'est une partie de l'indole libéré qui est entraînée par la vapeur d'eau. Refroidir la solution, l'extraire quatre fois avec 50 cm³ d'éther. Si on dissout par lavage à l'éther l'indole qui s'est déposé dans le réfrigérant, que l'on réunit et évapore ces solutions éthérées, on récupère de 3 à 3,5 g d'indole fondant à 42°. La solution alcaline, après acidification à pH 3 par l'acide chlorhydrique 4 N, se trouble, mais aucun produit ne précipite ni sous forme de cristaux, ni sous forme d'huile. On ne remarque qu'une légère décoloration de la solution. L'extraire cinq fois avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Celui-ci, une fois séché sur sulfate de sodium et évaporé sous vide, sans dépasser 40 à 45°, abandonne 4 à 5 g de cristaux rosâtres, soit environ 70 % de la théorie. Après recristallisation dans l'eau, ou dans un mélange hydroalcoolique, l'acide indolyl-3 succinique fond avec décomposition à 197° (Litt. (2) F = 197-198°). Il se présente sous forme de paillettes brillantes légèrement roses.

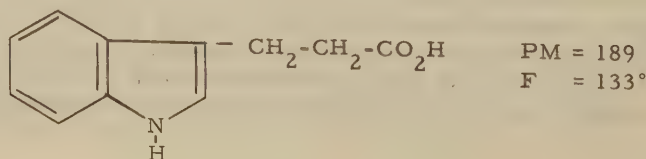
Le rendement en acide calculé à partir de l'indole utilisé est de 63%.

Analyse : $C_{12}H_{11}O_4N = 233$ Calc. % : C 61,80 H 4,72
Tr. : 62,00 4,63

Remarques -

Le diester éthylique de cet acide fond à 78° (Litt. (3) F = 78°) et l'anhydride à 102° (Litt. (3) F = 102-103°). D'après la littérature (1), le diester méthylique fond à 74°.

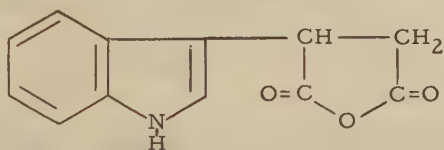
C - ACIDE INDOLYL-3 PROPIONIQUE (3) 4036 CT



L'acide indolyl-3 propionique est facilement obtenu en chauffant au bain métallique à 200°, une petite quantité de l'acide précédent. On observe un vif dégagement de gaz carbonique aussitôt après la fusion de l'acide. Au bout de quelques minutes ce dégagement cesse. Laisser refroidir, reprendre le résidu par l'alcool méthylique. Ajouter du noir et filtrer. La solution en partie décolorée est additionnée d'un égal volume d'eau. L'acide cristallise après quelques heures de glacière et fond à 133° ; Litt. (3) F = 133°.

Analyse : $C_{11}H_{11}NO_2 = 189$ Calc. % : C 69,84 H 5,82
Tr. : 69,94 6,05

D - ANHYDRIDE DE L'ACIDE INDOLYL-3 SUCCINIQUE (3)



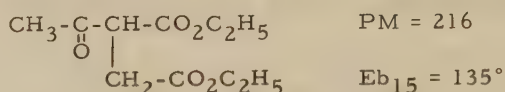
Acide indolyl-3 succinique	PM = 233	0,01 mlmol.	2,3 g
Anhydride acétique	PM = 102	0,1 mol.	10 g
Acide acétique			10 cm3

Mélanger les produits et porter à l'ébullition à reflux pendant 6 h. Chasser le solvant sous vide. Laisser l'huile résiduelle qui pèse 2 g pendant 24 heures dans un dessiccateur. Dissoudre le produit dans un mélange d'alcool et d'éther de pétrole. Il cristallise après 48 heures de glacière. Cet anhydride, une fois sec, fond à 103° (Litt. (3) F = 102,5-103,5°) et pèse 1,7 g soit un rendement de 80 %.

Analyse : $C_{12}H_9NO_3 = 215$ Calc. % : C 66,97 H 4,22
Tr. : 66,80 5,20

II - ACIDES INDOLYL-3 SUCCINIQUES N-SUBSTITUES

A - ACETYL SUCCINATE D'ETHYLE



1ère méthode (4)

On suit la technique décrite dans les "Organic Synthèses". On peut travailler sur une quantité double de celle indiquée sans qu'il soit nécessaire d'augmenter le temps de la réaction dans les mêmes proportions.

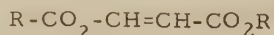
Alcool éthylique				800 cm ³
Sodium	PM = 23	2	mol.	46 g
Acétylacétate d'éthyle	PM = 130	2, 2	mol.	286 g
Monochloracétate d'éthyle	PM = 123	2	mol.	246 g

En fin d'opération, la solution reste souvent légèrement alcaline. Acidifier à pH 5 par l'acide chlorhydrique 4 N. Il y a un virage de teinte caractéristique. On peut alors facilement essorer le précipité de chlorure de sodium. Le laver deux fois avec 100 cm³ d'éthanol. L'alcool chassé, le produit est distillé sous un vide de 10 à 15 mm entre 130 et 135°. S'il est légèrement jaune, cela ne gêne pas la suite des opérations. Le rendement moyen est de 270 g soit 64 %.

2ème méthode (5)

On condense en autoclave vers 80° le maléate d'éthyle ou de méthyle avec un excès d'acétaldéhyde en présence de peroxyde de benzoyle comme catalyseur. Pour préparer de petites quantités de produits, le chauffage en tube scellé convient parfaitement.

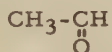
a) Maléate d'éthyle (ou de méthyle) (6)



R = CH ₃ ; PM = 144 ; Eb ₁₈ = 109-111°	R = C ₂ H ₅ ; PM = 172 ; Eb ₁₈ = 99-101°
Anhydride maléique	PM = 98 5 mol.
Alcool éthylique (ou méthylique)	500 g
Acide sulfurique concentré	1500 cm ³
	25 cm ³

Dans un erlenmeyer de 3 litres, introduire les produits dans l'ordre indiqué. L'anhydride est insoluble. Bien mélanger et abandonner le tout à la température ambiante et à l'abri de la lumière. Peu à peu l'anhydride se dissout en formant une couche liquide plus dense que l'alcool. Après 2 à 3 heures, mélanger, laisser à nouveau au repos et ainsi de suite jusqu'à dissolution totale, ce qui demande environ 24 heures. Laisser ainsi pendant un ou deux jours, puis chasser l'alcool au bain-marie sous pression réduite. L'huile claire résiduelle contient encore l'acide sulfurique qui est neutralisé avec précaution par une solution de carbonate de sodium. Transvaser dans une ampoule à décanter. Séparer la couche organique de la couche aqueuse. Extraire cette dernière deux fois avec 100 cm³ d'éther. Ajouter cet éther à la fraction organique. Laver à l'eau jusqu'à neutralité, sécher sur sulfate de sodium et distiller. Le maléate d'éthyle passe entre 109 et 111° sous 20 mm. Le rendement est de 700 g soit 80 % à partir de l'anhydride. Le maléate de méthyle distille à 99-101° sous 18 mm. Le rendement est de 600 g soit 84 %.

b) Acétaldéhyde



PM = 44

Eb = 21°

De nombreuses méthodes sont décrites dans la littérature (7, 8, 9) mais la suivante nous a donné de très bons résultats. On utilise un ballon rôdé de 500 cm³ à deux cols. On place au centre une colonne à pointes Vigreux d'environ 30 cm puis à la sortie de ce tube un réfrigérant descendant. Les produits condensés sont recueillis dans un ballon refroidi par un bain de glace et de sel. L'eau circulant dans le réfrigérant traverse préalablement un long tube de caoutchouc qui, mis en spirale, repose également dans le bain de glace. On règle le débit d'eau de manière à ce que le courant soit à une température voisine de + 5°. Un thermomètre est placé en haut de la colonne. Verser dans le ballon 250 g de paraldéhyde et 10 cm³ d'acide sulfurique concentré. Chauffer le tout par bain d'eau, maintenu à 50°. La distillation est lente mais régulière, le thermomètre se fixant à 21°. En moyenne, on obtient en acétaldéhyde les 2/3 du poids de paraldéhyde mis en oeuvre. Le produit se conserve fort bien en ampoules scellées et à la glacière.

Si on utilise l'acétaldéhyde commercial celui-ci doit être d'une préparation récente ou sinon il faut le redistiller. Une fabrication "Prolabo" datant de 3 mois a donné 85 g de produit distillant sur 1/2 degré à partir d'une ampoule de 96 g. Aucun résidu. Par la suite, les autres ampoules ont été utilisées telles quelles. Par contre, une fabrication de plus de 3 ans n'a donné que 50 % de son poids après distillation. Il reste un important résidu que l'on n'a pas pu dépolymériser. Il n'y a aucun stabilisant dans ces fabrications.

c) Catalyseur : peroxyde de benzoyle

Le peroxyde de benzoyle est obtenu à partir du produit commercial vendu stabilisé par 10 à 15 % d'eau. Dissoudre 2 à 3 g de ce produit dans 50 cm³ de chloroforme, puis ajouter de l'alcool méthylique jusqu'à disparition du trouble. Le peroxyde anhydre cristallise peu à peu. Après une heure de glacière, l'essorer et le mettre à sécher dans un dessiccateur sous vide

en présence d'anhydride phosphorique. On peut doser le peroxyde en suivant la technique décrite dans les "Organic Synthèses" (10). Un produit à 70 % est un catalyseur encore très acceptable pour les condensations décrites ci-après.

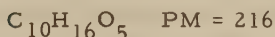
d) Acétylsuccinate de méthyle : tube scellé



Maléate de méthyle	PM = 144	1/3 mol.	50 g
Acétaldéhyde	PM = 44	1 mol.	45 g
Peroxyde de benzoyle	1 % du poids total		1 g

Chauffer les produits en tube scellé à 86° pendant 8 heures. Avoir soin de refroidir le tube dans un mélange glace et sel lors de sa fermeture et de son ouverture. Après chauffage, laver le mélange réactionnel avec une solution aqueuse saturée de sulfate ferrique pour détruire le reste du peroxyde. Extraire les produits organiques à l'éther, laver à l'eau, sécher. Vérifier par le test à l'iodure de potassium qu'il ne reste pas de peroxyde. Chasser l'éther, distiller. Le produit passe à 130-137° sous 18 mm. Le rendement est de 38 g soit 70 % de la théorie.

e) Acétylsuccinate d'éthyle : autoclave



Maléate d'éthyle	PM = 172	3 mol.	500 g
Acétaldéhyde	PM = 44	9 mol.	400 g
Peroxyde de benzoyle	environ 0,1 % du poids total		1 g

Ce sont les quantités maximales à utiliser dans un autoclave d'une capacité de un litre.

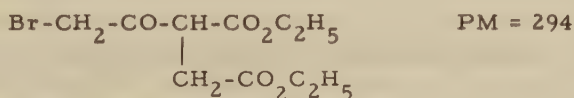
Remplir l'appareil et le chauffer lentement en comparant l'élévation de la température intérieure avec celle de la source de chauffage extérieure qui peut être, par exemple, un bain d'eau. Vers 80°, il y a une montée rapide de la température du milieu réactionnel d'environ 10 à 15°. On règle alors le chauffage de manière à maintenir, pendant quatre heures, la température de l'autoclave à une dizaine de degrés en-dessous du maximum atteint, soit aux environs de 85°. A l'ouverture de l'appareil, après refroidissement, on perçoit encore une légère odeur d'acétaldéhyde. La solution ne doit être que très faiblement colorée. On lave 3 ou 4 fois avec une solution de sulfate ferrique en présence d'éther pour détruire les peroxydes et extraire les produits condensés. On décante, sèche, vérifie l'absence de peroxyde avant de chasser l'éther. Le produit est distillé. Il passe en général incolore entre 135 et 140° sous 12 mm de pression. Le rendement est de 475 g en moyenne ce qui correspond à 75 % de la théorie. Selon les opérations, le rendement peut varier entre 72 et 78 %.

Remarque. -

La température doit être surveillée de très près surtout si on utilise un autoclave chauffé par un four électrique type Prolabo où l'inertie thermique est importante. Le temps de chauffage peut être modifié sans grand inconvénient. Si, en fin de réaction le produit est fortement coloré en brun,

c'est que la température a été trop élevée. La distillation est alors très difficile (peu ou pas de palier). La portion à point d'ébullition élevé est très importante : le rendement peut tomber en-dessous de 20 %.

B - γ -BROMACETYL SUCCINATE D'ETHYLE (11)

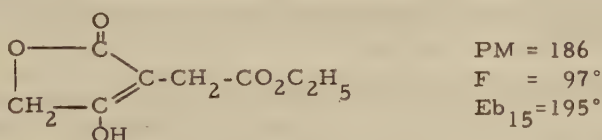


Acétylsuccinate d'éthyle	PM = 216	1,5 mol.	324 g
Brome	PM = 160	1,6 mol.	260 g
Ether anhydre			600 cm ³

Dans un ballon de 3 litres équipé d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant muni d'un tube à chlorure de calcium, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, introduire l'acétylsuccinate d'éthyle en solution dans l'éther. Refroidir extérieurement le ballon par de la glace pour que cette solution soit maintenue vers 50°. Ajouter sous agitation le brome goutte à goutte. La décoloration est instantanée. Il faut compter entre 4 à 5 heures pour écouler la totalité du brome. A la fin de la réaction, la décoloration est moins rapide et il peut rester une légère teinte jaune. Laisser au repos pendant une nuit. Le lendemain, ajouter un litre d'eau et remettre l'agitateur en marche pendant une demi-heure. Transvaser dans un décanteur, séparer la couche aqueuse et laver la solution organique à l'eau jusqu'à neutralité. Laver ensuite avec 200 cm³ d'une solution de thiosulfate pour éliminer le brome libre en excès, puis à nouveau à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium. Si la solution est très fortement colorée, ajouter du noir et filtrer. Chasser l'éther sous vide en chauffant avec un bain d'eau dont la température ne doit pas dépasser 40°. Il reste en fin d'opération 430 g d'une huile neutre, jaune-orange, ce qui correspond à un rendement de 95 %.

Ce produit est utilisé tel quel pour les opérations suivantes. Il ne doit pas contenir de brome ionique libre (test au nitrate d'argent après agitation dans l'eau). Conservé à la glacière, il est stable pendant plusieurs mois, mais noircit peu à peu et libère de l'acide bromhydrique. Il suffit de le laver à nouveau à l'eau jusqu'à neutralité. Selon les préparations, le dosage du brome du produit neutre a souvent été trouvé inférieur de 5 à 8 % à la quantité théorique. Br % Calculé 27,12 ; Trouvé 25,40 ; 26,80 ; 26,20.

C - ESTER ETHYLIQUE DE L'ACIDE TETRONIQUE α -ACETIQUE

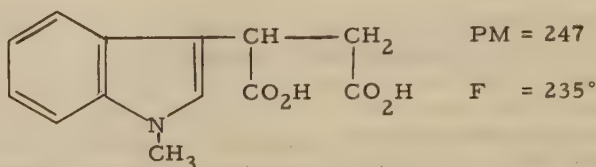


Le γ -bromacétyl succinate d'éthyle est indistillable. Il se cyclise en acide tétronique avec départ d'une molécule de bromure d'éthyle (12). Cette cyclisation peut, du reste, se produire par chauffage prolongé au bain-marie

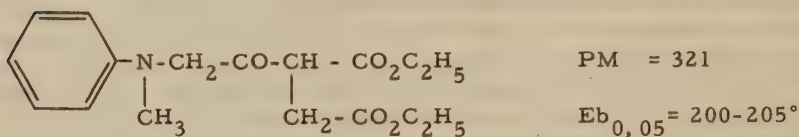
et en particulier quand on chasse l'éther. On obtient alors un produit cristallisé dans le benzène qui fond à 97° (Litt. (13) F = 87°) et distille à 195° sous 15 mm.

Analyse : $C_8H_{10}O_5 = 186$ Calc. % : C 51,61 H 5,38
Tr. : 51,23 5,39

D - ACIDE N-METHYL INDOLYL-3 SUCCINIQUE 3829 CT



a) γ -(N-méthylanilino) acétysuccinate d'éthyle



γ -Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 294	0,5 mol.	150 g
N-Méthylaniline	PM = 107	1 mol.	107 g

Dans une fiole Fourneau, mélanger à froid les deux produits. Après quelques minutes, on observe un échauffement qui augmente rapidement et la température peut atteindre 70°. Au bout d'une heure (parfois bien avant) apparaissent les premiers cristaux de bromhydrate de méthylaniline, tandis que la température commence à descendre. Laisser reposer douze à quinze heures. Reprendre au benzène ou à l'éther la masse cristalline, essorer le bromhydrate et le laver jusqu'à ce qu'on obtienne un produit blanc. Son poids sec (80 à 90 g) donne un ordre de grandeur du rendement de la condensation qui se situe entre 85 et 95 %. La solution organique est lavée à l'eau pour enlever ce qui peut rester comme bromhydrate ou acide bromhydrique (test au nitrate d'argent), puis lavée à la soude 4 N pour éliminer les fractions organiques acides, enfin, à nouveau, à l'eau. Après l'avoir séché sur sulfate de sodium, le solvant organique est chassé sous un léger vide. Il reste une huile foncée, pesant environ 130 g qui est distillée. Après avoir séparé une portion de tête passant avant 140° sous 0,05 mm, la température monte rapidement et on recueille la fraction passant à 200-205°. C'est une huile orangée assez épaisse et qui pèse 92 g ce qui correspond à un rendement de 60 %.

Analyse : $C_{17}H_{23}O_5N = 321$ Calc. % : C 63,55 H 7,17
Tr. : 63,41 7,42

Remarque I -

Si le γ -bromacétyl succinate d'éthyle provient d'une préparation

anciennement, l'élévation spontanée de la température est faible et la réaction est beaucoup plus lente surtout si on travaille sur de petites quantités. Le rendement en bromhydrate est abaissé. On peut accélérer et compléter la réaction en chauffant un certain temps à reflux dans l'alcool éthylique.

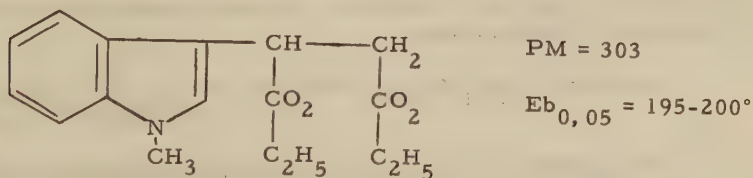
Remarque II -

Une tentative de saponification faite sur ce diester n'a pas permis d'isoler le diacide aminé correspondant. Ce dernier se décarboxyle dès qu'on neutralise son sel de sodium et le monoacide, qui se forme alors, n'a pu être isolé de sa solution, malgré une extraction à l'acétate d'éthyle à pH 7.

Remarque III -

La méthode de préparation qui vient d'être décrite, est celle qu'il faut suivre pour obtenir l'amine pure. Cette dernière cyclisée donne alors 80 % de diester indolylsuccinique, ce qui correspond à un rendement global de 48 % en diester. Mais la cyclisation, exposée ci-après, est faite sur un produit non purifié, ce qui ne donne que 43 % de diester, mais évite une distillation. On peut donc simplement reprendre les produits de la réaction par l'eau et le benzène, décanter le solvant organique, le sécher et l'évaporer. L'huile résiduelle servira directement à la cyclisation. En partant de la même quantité de γ -bromacétyl succinate, on obtient environ 170 à 180 g d' "huile brute".

b) Diester éthylique de l'acide N-méthyl indolyl-3 succinique 3827 CT



Huile brute		100 g
Alcool absolu	environ	100 cm ³
Chlorure de zinc		50 g

1°) Chlorure de zinc.

Le chlorure de zinc doit être anhydre et finement broyé. Peser dans une capsule en porcelaine la quantité nécessaire plus 15 % environ. Faire fondre le produit à feu nu et poursuivre le chauffage jusqu'à ralentissement du dégagement gazeux, ce qui demande 15 à 20 minutes. Le produit liquide est rapidement coulé sur une surface lisse et propre (lave ou faïence) en un fin ruban. Dès qu'il se solidifie, le décoller et broyer rapidement les morceaux dans un mortier de porcelaine séché à l'étuve. Transvaser immédiatement le produit broyé dans le milieu réactionnel, ou le conserver jusqu'à son emploi, dans un dessiccateur sous vide en présence d'anhydride phosphorique.

2°) Cyclisation.

Dans un ballon, introduire les produits ci-dessus en ajoutant le chlorure de zinc à la solution de l'huile dans l'alcool. Il se produit une nette élévation de température. Bien mélanger pour éviter que le chlorure ne se dépose en une masse compacte au fond du ballon. Chauffer à reflux pendant 7 à 8 heures ou même une nuit. Le chlorure de zinc disparaît presque totalement ; la solution est très foncée. Chasser sous vide au bain-marie les deux tiers de l'alcool. Reprendre par l'acide chlorhydrique 4 N et extraire au benzène. Les produits de la réaction se répartissent entre ces deux solvants ; tout passe en solution et il n'y a que très peu de résine insoluble. Décanter le benzène, le laver à l'eau, puis deux fois avec 100 cm³ d'une solution de soude 2 N pour séparer les produits acides, enfin de nouveau à l'eau.

a) La solution benzénique séchée et évaporée, laisse 65 g d'une huile brune épaisse. La distiller au grand vide. On obtient tout d'abord une fraction de tête d'environ 6 à 7 g passant avant 130° sous 0,05 mm, puis le diester éthylique qui distille entre 195 et 200° sous le même vide. C'est une huile jaune orange, ressemblant en tous points au produit non cyclisé. Le rendement est de 43 g soit 48 % à partir du γ -bromacétyl succinate.

Analyse : $C_{17}H_{21}O_4N = 303$ Calc. % : C 67,32 H 6,93
Tr. : 67,00 6,78

b) La solution alcaline est acidifiée par l'acide chlorhydrique puis extraite à l'acétate d'éthyle. On recueille après évaporation un corps solide qui, recristallisé dans l'eau et l'alcool, donne 3,5 g d'un produit fondant à 220°-225° avec décomposition : c'est du diacide indolyl-3 succinique. On a pu également, au cours de certaines préparations, isoler de petites quantités de monoester-monoacide fondant à 135°, après avoir été recristallisé dans un mélange hydroalcoolique.

Analyse : $C_{15}H_{17}O_4N = 275$ Calc. % : C 65,46 H 6,18 N 5,09
Tr. : 65,40 6,22 5,23

La saponification de ce produit conduit également au diacide indolyl-3 succinique fondant à 235°.

c) Acide N-méthyl indolyl-3 succinique 3829 CT

PM = 247 F = 235°

Il s'obtient par saponification du diester éthylique précédent. On compte en moyenne trois molécules de potasse par fonction ester à saponifier. La quantité de potasse nécessaire est dissoute dans le méthanol de manière à obtenir une solution à environ 30 %.

Diester éthylique	PM = 303	1/10 mol.	30 g
Potasse	PM = 56	$\frac{2 \times 3 \text{ mol.}}{10}$	30 g
Alcool méthylique			100 cm ³
Eau			40 cm ³

Dissoudre la potasse dans la moitié de la quantité d'alcool et d'eau. Ajouter le diester que l'on entraîne avec le reste de l'alcool. Dans ces conditions le monosel de sodium qui se forme rapidement reste en solution alors qu'il précipite dans l'alcool pur. Chauffer à reflux pendant 5 à 6 h (ou une nuit). La solution est brun jaune clair mais limpide. Evaporer l'alcool dans le vide. Neutraliser par l'acide chlorhydrique 4 N jusqu'à pH 9 ou 8. Décolorer par du noir végétal à ébullition. Filtrer. Quand la solution est refroidie, l'acidifier jusqu'à fin de la précipitation de l'acide indolique (pH 2). Laisser 2 à 3 heures à la glacière. Essorer le produit blanc cristallisé. Laver à l'eau. Tel quel, ce produit fond en se décomposant à 225°. Le rendement est de 22 g soit 90 % pour la saponification.

Recristallisé dans l'alcool méthylique, ou l'eau et l'alcool éthylique: F = 235° (décarboxylation).

Analyse : $C_{13}H_{13}O_4N = 247$ Calc. % : C 63,15 H 5,26
Tr. : 63,17 5,52

Le rendement total à partir du γ -bromacétyl succinate d'éthyle est de 43 %.

Remarque -

Au cours de plusieurs préparations lorsqu'on essaie de précipiter l'acide, il se forme tout d'abord vers pH 8 ou 7 jusqu'à pH 5, des résines que l'on doit filtrer. L'acide précipite finalement à pH 2. Ceci s'est produit en particulier chaque fois que l'on a tenté de saponifier sans distillation préalable de l'ester.

E - ESSAIS D'AUTRES METHODES

a) Condensation et cyclisation dans l'alcool

γ -Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 294	1/20 mol.	14,7 g
Méthylaniline	PM = 107	2/20 mol.	10,7 g
Alcool			25 cm ³

Chauffer à reflux pendant 12 heures. Evaporer l'alcool (on peut aussi verser directement dans 200 cm³ d'eau). Reprendre par l'eau et le benzène. Dosage du brome ionique 97 %. Laver le benzène par l'acide chlorhydrique 4 N. Distiller l'huile résiduelle : 205-210°/0,2 mm (4 g) qui, saponifiée, donne 2,2 g de diacide. Rendement 18 %. F = 228° (décarboxylation).

b) Condensation et cyclisation dans l'alcool en présence de bicarbonate de sodium

Cet essai est fait dans les mêmes conditions que le précédent, mais une molécule de méthylaniline est remplacée par une molécule de bicarbonate de sodium. Il n'a donné aucun résultat.

c) Condensation et cyclisation à haute température

γ -Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 294	1/20 mol.	14,7 g
Méthylaniline	PM = 107	2/20 mol.	10,7 g

Chauffer à reflux à 160° pendant 5 heures. Reprendre par l'eau et le benzène. Dosage du brome ionique : 98 %. Laver la solution benzénique avec de l'acide chlorhydrique 4 N. Sécher et évaporer cette solution. Il reste une huile brune (7,4 g) qui distille mal de 200 à 220°/0,1 mm. Rendement = 3,4 g. La saponification est faite par la potasse dans l'alcool méthylique à reflux pendant 3 heures. Evaporer l'alcool. Reprendre le résidu solide par l'eau. Tout se dissout. Acidifier progressivement par l'acide chlorhydrique 2 N. Il précipite de petites quantités d'huile brune, filtrer chaque fois ; puis, vers pH 3, apparaît un produit cristallisant lentement. Après recristallisation dans l'alcool éthylique à 50 %, on recueille 0,8 g de diacide F = 225°. Le mélange avec le précédent (condensation dans l'alcool) fond à 225°.

Analyse : $C_{13}H_{13}O_4N$ = 247 Calc. % : C 63,15 H 5,26
Tr. : 62,98 5,50

d) Condensation en solution dans le diméthylformamide

γ -Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 294	1/20 mol.	14,7 g
Méthylaniline	PM = 107	2/20 mol.	10,7 g
Diméthylformamide			50 cm ³

Chauffer à reflux entre 70 et 80° pendant 5 heures. Verser dans 250 cm³ d'eau. Extraire au benzène. Dosage du brome ionique dans l'eau : 90 %. Extraire les produits basiques de la solution benzénique par l'acide chlorhydrique 4 N.

1°) La solution benzénique (contenant les produits neutres) séchée et évaporée, laisse 7,8 g d'huile qui distille mal ; il y a décomposition. On recueille 2 g d'une huile jaune clair jusqu'à 140°/0,1 mm (sans point fixe) et 1,7 g d'une huile plus épaisse entre 200 et 220°/0,1 à 0,5 mm. Une petite quantité de cristaux apparaît dans celle-ci. C'est vraisemblablement de l'acide 3-propionique obtenu par décarboxylation de l'acide indolyl-3 succinique.

La saponification de l'huile donne 0,8 g de diacide ; recristallisé dans l'alcool méthylique F = 230°.

2°) La solution chlorhydrique est alcalinisée par la soude 4 N puis extraite au benzène. Sécher, évaporer ce solvant. Il reste 6,6 g d'huile qui est additionnée de 7 g de chlorure de zinc anhydre et cyclisée en chauffant 1 heure à 150-160° sous azote. On reprend par l'acide chlorhydrique 4 N et le benzène qui, évaporé, laisse 3,7 g d'huile. Après saponification de celle-ci, on obtient 0,5 g de diacide (F = 225°) ; le mélange avec le précédent (condensation dans l'alcool) fond à 228°.

Dans une opération identique 1°/ les produits neutres ont été saponifiés directement sans distillation ; le résultat n'a pas été meilleur ;

2°/ les produits basiques ont été cyclisés par le chlorure de zinc dans l'alcool ; le rendement identique en diacide semble indiquer qu'on est surtout en présence de la méthylaniline qui n'a pas réagi.

Les produits de la condensation se cycliseraient donc au cours du chauffage dans le diméthylformamide. C'est pourquoi on a essayé de favoriser la condensation avant la cyclisation, en laissant en contact 1 jour à la température ordinaire avant de chauffer à 70°.

On a obtenu 9 g de produit neutre et 6 g de produit basique. Les produits neutres, non distillés, ont été saponifiés directement. Pas trace d'acide indolique par addition d'acide chlorhydrique. La cyclisation des produits basiques est aussi négative.

e) Condensation en solution dans le diméthylformamide en présence de bicarbonate de sodium

γ-Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 295	1/20 mol.	14,7 g
Méthylaniline	PM = 107	1/20 mol.	5,35 g
Bicarbonate de sodium		1/20 mol.	4,2 g
Diméthylformamide			50 cm ³

1er essai -

Chauffer 6 heures à 70-80°. Traiter comme l'opération précédente. Produits neutres 14 g. Produits basiques 3 g. Brome ionique 80 %. Acide obtenu (F = 215°) après saponification directe sans distillation : 1 g, 8 %.

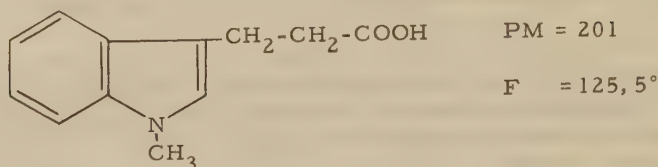
2ème essai -

Laisser reposer le mélange sans chauffer. La température monte d'elle-même jusqu'à 40° avec dégagement de gaz carbonique. On chauffe ensuite 1 heure à 80°. Produits neutres 13 g. Produits basiques 2 g. Brome ionique 86 %. Résultat identique au premier essai, acide obtenu (F = 218°) 1,1 g ; 9 %.

Remarque -

A chaud, en présence de bicarbonate de sodium, le γ-bromo acétyl succinate d'éthyle semble se décomposer également. Aussi d'autres essais ont été tentés avec des temps de chauffage très différents. Ils n'ont pas donné de meilleurs résultats ni de conclusions nettes.

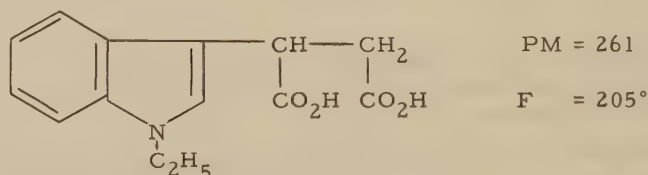
F - N-METHYL INDOLYL-3 PROPIONIQUE 3831 CT



Chauffer au bain métallique, dans un petit ballon à distiller, 1 g d'acide N-méthyl indolyl-3 succinique vers 200-230°. Contrôler le dégagement de gaz carbonique (environ 1 heure 30), puis distiller dans le vide : Eb₁₁ = 210°. Le produit, huile orangée, a tendance à cristalliser. Le dissoudre dans la soude normale, extraire la solution trouble à l'éther et précipiter le dérivé indolique par acidification de la solution alcaline. Essorer. Laver et recristalliser dans l'eau. Aiguilles fines un peu colorées, F = 125,5° ; Litt. (18) F = 125-126°.

Analyse : C₁₂H₁₃O₂N = 201 Calc. % : C 70,91 H 6,45
Tr. : 70,69 6,20

G - ACIDE N-ETHYL INDOLYL-3 SUCCINIQUE 3830 CT



Le mode opératoire est calqué sur celui de la préparation de l'acide N-méthyl indolyl-3 succinique.

a) γ-(éthylanilino) acétyl succinate d'éthyle

γ-Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 295	4/10 mol.	118 g
N-Ethylaniline	PM = 121	8/10 mol.	97 g

Mélanger les deux produits. La température monte lentement jusqu'à 50°. Les cristaux de bromhydrate apparaissent au bout de 2 à 3 heures. Laisser au repos une nuit. Reprendre au benzène et essorer le bromhydrate. Rendement 68 g soit 84 %. Huile résiduelle 145 g.

Si, comme dans la condensation avec la méthylaniline, cette huile résiduelle est lavée à l'eau puis à la soude et ensuite distillée, on obtient alors le γ-(éthylanilino)acétyl succinate d'éthyle qui a un point d'ébullition de 220-224° sous un vide de 0,3 mm.

Analyse : C₁₈H₂₅O₅N = 335 Calc. % : C 64,48 H 7,46
Tr. : 65,04 7,58

Mais pour obtenir le diester indolique la cyclisation est faite sur l'huile brute.

b) Diester éthylique de l'acide N-éthyl indolyl-3 succinique

PM = 317 Eb_{0,01} = 182°

Huile ci-dessus	145 g
Alcool	150 cm ³
Chlorure de zinc	78 g

Elévation spontanée de la température jusqu'à 70°. Chauffer à reflux une nuit. Chasser l'alcool. Reprendre par l'acide chlorhydrique 4 N et le benzène (très peu de résines). Décantier. Laver la solution benzénique 2 à 3 fois avec une solution de soude 2 N (250 cm³ en tout).

Acidifier cette solution alcaline par l'acide chlorhydrique 4 N, l'extraire à l'éther. Sécher, évaporer, recristalliser dans l'alcool le résidu plus ou moins solide. Produit blanc F = 178°. Après une deuxième recristallisation F = 200°. Rendement 1,8 g de diacide.

La solution benzénique est séchée et évaporée. L'huile résiduelle pèse 72 g. Distiller dans le grand vide. Peu de portion de tête Eb_{0,01} = 182°. Huile orangée. Rendement 62,3 g ; 50 % à partir du γ-bromacétyl succinate d'éthyle.

Analyse : C₁₈H₂₃O₄N₁ = 317 Calc. % : C 68,13 H 7,25
Tr. : 68,15 7,11

c) Acide N-éthyl indolyl-3 succinique 3830 CT

PM = 261 F = 205°

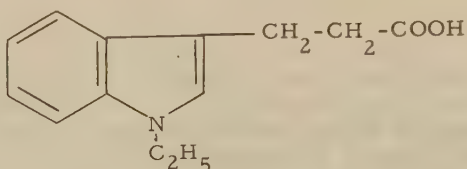
Diester	PM = 317	2/10 mol.	60 g
Potasse	PM = 56	2x3x2/10 mol.	68 g
Alcool méthylique			200 cm ³
Eau			50 cm ³

Dissoudre le diester dans la solution de potasse. Tout se solubilise mais malgré la présence d'eau un sel de soude précipite rapidement à froid ; il se redissout à l'ébullition. Chauffer à reflux pendant 5 heures. Evaporer l'alcool. Ajouter de l'eau : solution claire, peu colorée. Acidifier, l'acide indolique précipite en masse pâteuse à pH 2. Laisser une nuit à la glacière. Essorer. Masse cristalline très abondante. C'est un hydrate de l'acide (perte d'eau à 80°). Sécher dans un dessiccateur en présence d'anhydride phosphorique. Recristalliser dans le minimum d'eau, F = 205° (décarboxylation).

Analyse : C₁₄H₁₅O₄N = 261 Calc. % : C 64,37 H 5,75
Tr. : 64,38 5,86

Après récupération d'une seconde portion dans les eaux-mères le rendement est de 47 g soit 90 % pour la saponification. Le rendement en acide à partir du γ -bromacétyl succinate d'éthyle est de 45 %.

H - ACIDE N-ETHYL INDOLYL-3 PROPIONIQUE 3832 CT



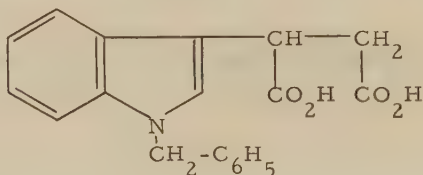
PM = 215

F = 99°

La décarboxylation de l'acide N-éthyl indolyl-3 succinique est conduite de la même manière que celle de l'acide N-méthyle. Fines aiguilles jaunes, recristallisées dans l'eau ; F = 99°.

Analyse : $C_{13}H_{15}O_2N = 215$ Calc. % : C 71,89 H 6,91
Tr. : 71,52 6,63

I - ACIDE N-BENZYL INDOLYL-3 SUCCINIQUE 4076 CT



PM = 323

F = 160°

a) Diester éthylique de l'acide N-benzyl indolyl-3 succinique

$C_{23}H_{25}O_4N = 379$ Eb_{0,3} = 235°

La méthode de préparation de cet ester est semblable à celle de l'ester éthylique de l'acide N-méthyl indolyl-3 succinique. On condense le γ -bromacétyl succinate d'éthyle avec la benzylaniline, puis cyclise le produit de condensation en indole.

γ -Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 295	1 mol.	296 g
Benzylaniline	PM = 183	2 mol.	366 g

Après le mélange des deux produits l'élévation de température est assez lente. Le bromhydrate ne précipite pas spontanément. On déclanche sa cristallisation avec une amorce obtenue en traitant, à part, une petite portion du mélange réactionnel par de l'éther anhydre. Le poids du bromhydrate sec correspond à un rendement de 86 % pour la condensation. Il reste, après évaporation du benzène, 380 g d'huile qui ont été cyclisés au cours de deux opérations identiques.

Huile brute précédente	190 g
Alcool absolu	250 cm ³
Chlorure de zinc anhydre	90 g

Le mélange de ces produits est porté à l'ébullition à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, on chasse l'alcool et reprend par l'acide chlorhydrique et le benzène selon la technique déjà décrite. Au cours de la distillation, il passe tout d'abord une portion de tête d'environ 60 g avant 145° sous 0,5 mm (benzylaniline) puis le diester entre 230 et 240° sous 0,3 mm. C'est une huile épaisse assez colorée, surtout vers la fin de la distillation. Le rendement est de 98 g soit 50 % à partir du γ -bromacétyl succinate d'éthyle.

b) Acide N-benzyl indolyl-3 succinique 4076 CT

PM = 323 F = 160°

L'acide est obtenu par saponification de l'ester dans la potasse méthylique à 30 %.

Diester	PM = 379	0,25 mol.	95 g
Potasse	PM = 56	0,25x2x3 mol.	80 g
Alcool méthylique			350 cm ³

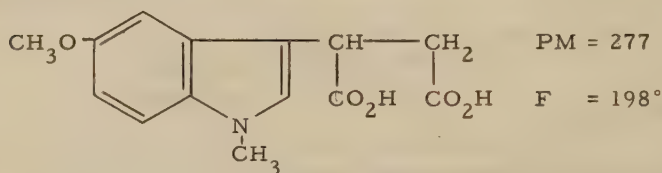
Le diester huileux est solubilisé dans un peu d'alcool méthylique et versé dans la solution de potasse. La solution est portée à reflux pendant 12 heures. Chasser l'alcool. Reprendre par de l'eau le résidu plus ou moins solide. Tout se dissout et par acidification l'acide indolique précipite. Il recristallise dans un mélange hydroalcoolique mais reste coloré en jaune F = 160°. Le rendement est de 73 g ce qui correspond à 90 % à partir du diester et à 45 % à partir du γ -bromacétyl succinate d'éthyle.

Analyse : C₁₉H₁₇O₄N = 323 Calc. % : C 70,57 H 5,30
Tr. ; 70,83 5,47.

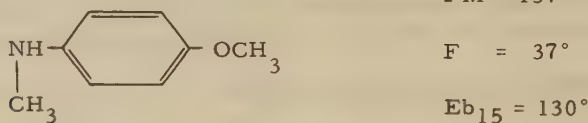
- - o o O o o - -

III - ACIDES METHOXY-5 INDOLYL-3 SUCCINIQUES N-SUBSTITUES

A - ACIDE N-METHYL METHOXY-5 INDOLYL-3 SUCCINIQUE 4021 CT



a) N-méthyl p-anisidine



On utilise comme matière première le sulfate neutre de p-méthyl-aminophénol commercialement appelé rhodol. C'est un produit blanc très bien cristallisé qui fond à 250° en se décomposant et qui n'est très soluble dans l'eau qu'à chaud.

1°) Libération de l'aminophénol.

Rhodol	PM = 342	0,584 mol.	200 g
Eau			800 cm ³
Carbonate de sodium	PM = 106	0,584 mol.	62 g

Dans un ballon de 3 litres à large ouverture, chauffer les 800 cm³ d'eau presque à ébullition, puis y dissoudre le rhodol progressivement. La solution se colore prenant rapidement une teinte marron très foncé. S'assurer que tout le produit est dissous, augmenter au besoin le chauffage. Ajouter alors peu à peu le carbonate de sodium par petites portions. Chaque addition provoque un violent dégagement de gaz carbonique, d'autant plus fort que le liquide est très chaud. Bien mélanger après chacune de ces additions. Il se forme peu à peu une huile insoluble dans l'eau chaude qui

peut commencer à cristalliser si la température descend en-dessous de 80°, le méthyl aminophénol fondant à 87°.

2°) Acétylation.

Verser dans la solution chaude 92 cm³ d'acide acétique. L'aminophénol se dissout. Puis ajouter en plusieurs portions et en mélangeant bien chaque fois 150 cm³ d'anhydride acétique. Le produit acétylé a tendance à précipiter rapidement, aussi ne laisser refroidir la solution que très lentement pour avoir un corps bien cristallisé. Quand le ballon est froid, c'est-à-dire au bout de 2 à 3 heures, on peut essorer le produit mais on obtient un rendement maximal en le laissant cristalliser une nuit à la glacière. Laver les cristaux blancs avec de l'eau glacée, puis les sécher à l'étuve ou dans un dessiccateur en présence d'anhydride phosphorique. Le méthylaminophénol acétylé fond à 242°. Le rendement est de 190 g soit près de 99 %, donc approximativement 1,16 molécule.

3°) Méthylation.

Sodium	PM = 23	1,2 mol.	28 g
Alcool			1200 cm ³
Sulfate de méthyle	PM = 126	1,2 mol.	152 g

Dans un ballon de 3 litres monté avec un agitateur mécanique, un réfrigérant à reflux, une ampoule à brome et un thermomètre, préparer une solution d'éthylate de sodium à partir des quantités indiquées ; maintenir l'agitateur en marche pendant toute la préparation. Opérer rapidement pour obtenir une solution chaude dans laquelle sont dissous les 190 g (PM = 162 ; 1,16 mol.) de produit acétylé obtenu précédemment. La solution devient noire. La refroidir vers 20° Par l'ampoule à brome ajouter alors goutte à goutte le sulfate de méthyle. Dès que la réaction démarre, c'est-à-dire dès que la température monte à 25°, régler l'addition pour demeurer entre 20 et 25°. Après avoir ajouté tout le sulfate de méthyle poursuivre l'agitation pendant 2 heures. Il se dépose lentement des cristaux grisâtres mais la solution ne se décolore pas. Filtrer ces cristaux, et les laver avec un peu d'alcool. Le filtrat est concentré sous vide au bain-marie jusqu'à ce que les trois quarts de l'alcool soient chassés. Il reste une huile foncée encore mélangée d'un peu de cristaux mais on peut procéder à la désacétylation directement sur ce produit.

4°) Désacétylation.

Préparer une solution de potasse dans l'alcool méthylique à partir des quantités suivantes :

Potasse en pastilles	200 g
Alcool méthylique	500 cm ³
Eau	80 cm ³

Verser cette solution sur l'huile obtenue à l'opération précédente. Porter à l'ébullition pendant 12 à 15 heures. La solution s'éclaircit légèrement. La refroidir en ajoutant de la glace pilée. Extraire directement au benzène en utilisant 3 fractions de 200 cm³ et en ajoutant au besoin de l'eau

pour dissoudre les sels minéraux. Le benzène reste assez clair alors que la fraction hydroalcoolique devient franchement noire. Décanter avec soin le benzène, le laver deux fois avec 150 cm³ d'eau, le sécher sur sulfate de sodium et finalement le chasser sous pression réduite. Il reste une huile foncée qui, par refroidissement cristallise rapidement. La N-méthyl p-anisidine fond à 37°. Le rendement est de 130 g environ, soit un peu plus de 80 % à partir du rhodol.

Le produit est suffisamment propre pour les opérations de condensations envisagées, mais pour avoir un corps plus pur, on peut le distiller sous pression réduite. Il passe à 130° sous un vide de 15 mm. Il est bon de munir le ballon à distiller d'une "rentrée d'air" d'azote la N-méthyl p-anisidine s'oxydant très rapidement à l'air.

b) Diester éthylique de l'acide N-méthyl méthoxy-5
indolyl-3 succinique

PM = 333 Eb_{0,06} = 205°

Cette préparation est identique aux préparations des diesters indolyl-3 succiniques non substitués sur le noyau benzénique.

γ-Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 295	1/2 mol.	147 g
N-Méthyl p-anisidine	PM = 137	1 mol.	137 g

La N-méthyl p-anisidine étant solide, la faire fondre tout d'abord au bain-marie. Mélanger les deux produits. On n'observe pas une élévation sensible de la température réactionnelle au début de la réaction, les produits étant ajoutés à chaud. Le mélange se colore très fortement. Les premiers cristaux de bromhydrate de N-méthyl p-anisidine apparaissent au bout de 10 à 15 minutes. Attendre que la température redescende d'elle-même et laisser au repos 12 à 15 heures à la glacière. Reprendre avec du benzène l'ensemble de la masse cristalline et l'essorer à la trompe. Laver avec du benzène. Le poids du bromhydrate, une fois sec, pèse 100 g ce qui correspond à un pourcentage de 92 %. Conserver ce produit qui permettra de récupérer près de 50 % de la N-méthyl p-anisidine utilisée. La solution benzénique est lavée une fois à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Il reste une huile brune très foncée qui pèse 170 g et qui est cyclisée selon la technique habituelle.

Huile brute	170 g
Chlorure de zinc anhydre	85 g
Alcool absolu	350 cm ³

Comme pour toutes ces cyclisations, il y a, à l'addition, une nette élévation de température. Bien décoller le chlorure de zinc qui, très avide d'eau, forme au fond du ballon une masse qui adhère aux parois. Faire bouillir pendant 2 heures. Evaporer l'alcool et reprendre l'huile restante par l'acide chlorhydrique et le benzène ; il n'y a pas de résine insoluble. Décanter, sécher et évaporer la solution benzénique après lavage à la soude et distiller l'huile résiduelle qui, après élimination d'une portion de tête peu importante, passe à 205-207° sous 0,6 mm. Le rendement du di-

ester est de 80 g soit 48 % à partir du γ -bromacétyl succinate.

Analyse : $C_{18}H_{23}O_5N = 333$ Calc. % : C 64,86 H 6,91
Tr. : 64,65 7,02

c) Acide N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 succinique 4021 CT

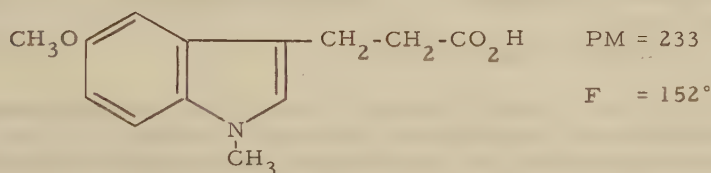
PM = 277 F = 198°

Diester.	PM = 333	0,25 mol.	80 g
Potasse	PM = 56	0,25x2x3 mol.	80 g
Alcool méthylique			300 cm ³
Eau			100 cm ³

Le diester est entièrement soluble dans la potasse méthylique. Porter à l'ébullition à reflux pendant 15 heures. La solution est colorée mais limpide. Evaporer l'alcool sous pression réduite. Le sel de sodium du diacide se prend en masse. Le dissoudre dans l'eau. Extraire cette solution à l'éther pour éliminer la portion insaponifiable. Acidifier avec de l'acide chlorhydrique 4 N. L'acide indolique commence à précipiter dès la neutralité mais il faut rendre la solution franchement acide pour le précipiter entièrement. Essorer le produit solide blanchâtre. Laver à l'eau jusqu'à neutralité. Recristalliser dans l'alcool à 90 %. L'acide cristallise en petits prismes blancs, fondant à 198°. Le rendement est de 64 g, soit 96 % pour la saponification et 46 % à partir du γ -bromacétyl succinate.

Analyse ; $C_{14}H_{15}O_5N = 277$ Calc. % : C 60,65 H 5,42
Tr. : 60,76 5,63

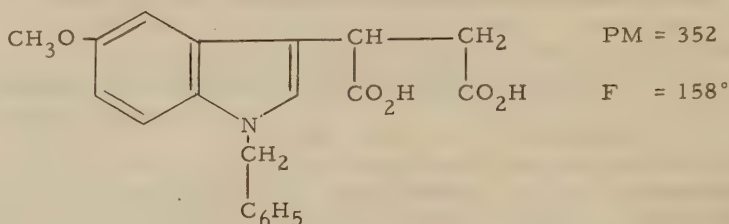
B - ACIDE N-METHYL METHOXY-5 INDOLYL-3 PROPIONIQUE 4026 CT



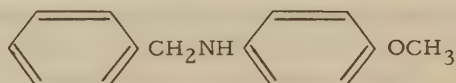
Cet acide est préparé par décarboxylation à 200-210° de l'acide indolyl-3 succinique précédent. On obtient à partir de 2 g de ce dernier 1,2 g (70 %) d'acide propionique qui sont recristallisés dans une partie d'eau pour 8 parties d'alcool. Ce produit fond à 152°. Litt. (17) F = 154°.

Analyse : $C_{13}H_{15}O_3N = 233$ Calc. % : C 66,95 H 6,44
Tr. : 67,19 6,63

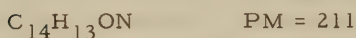
C - ACIDE N-BENZYL METHOXY-5 INDOLYL-3 SUCCINIQUE 3965 CT



a) N-benzyl p-anisidine (14)



1°) N-benzylidène p-anisidine : base de Schiff (15).



p-Anisidine (redistillée)	PM = 123	2,5 mol.	307 g
Aldéhyde benzolique	PM = 196	2,5 mol.	265 g

Le mélange réactionnel qui se prend en masse immédiatement, est chauffé 15 minutes au bain-marie. Après refroidissement, essorer la base de Schiff et la recristalliser dans l'alcool à 70 % , F = 70-71° Litt.(15) F = 71°. Rendement = 475 g, 90 %.

2°) N-benzyl p-anisidine : hydrogénation.

PM = 213

N-benzylidène p-anisidine	PM = 211	1 mol.	211 g
Acétate d'éthyle			400 cm ³
Nickel de Raney (alliage à 33 %)			25 g

La base de Schiff, dissoute à chaud dans l'acétate d'éthyle, est hydrogénée à chaud sous 150 kg de pression, en présence de nickel de Raney fraîchement préparé. La pression baisse très rapidement et les 66 litres d'hydrogène théoriques sont absorbés en 5 mn. Après séparation du catalyseur et évaporation du solvant, le produit est distillé. Eb_{0,2} = 160-162°, F = 52° Litt. (14) F = 52°. Rendement = 201 g ; 95 %.

b) Diester éthylique de l'acide N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3 succinique

PM = 409 F = 89°

1°) Condensation.

N-benzyl p-anisidine	PM = 213	1,2 mol.	255 g
γ-Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 294	0,6 mol.	176 g
Benzène anhydre			150 cm ³

Opérer comme pour les condensations précédentes. Faire fondre la N-benzyl p-anisidine et l'ajouter au dérivé bromé. Mélanger et laisser au repos une nuit. Essorer le bromhydrate de N-benzyl p-anisidine qui, séché, pèse 140 g (80 %). Après avoir évaporé le benzène, il reste 280 g d'huile brune qui sont cyclisés.

Remarque -

Le bromhydrate qui a été lavé avec soin au benzène ou à l'éther est conservé pour récupérer la base. Le dissoudre dans le minimum d'eau. Ajouter un large excès de lessive de soude pour libérer la base. Extraire au benzène. Laver à l'eau, sécher et évaporer sous vide le solvant. La base cristallise après refroidissement.

2°) Cyclisation.

Huile précédente	280 g
Chlorure de zinc anhydre	150 g
Alcool absolu	350 cm ³

Technique habituelle des cyclisations au chlorure de zinc dans l'alcool. Il n'est pas nécessaire de distiller le produit obtenu ($Eb_{0,2} = 245-250^\circ$) qui se décompose toujours un peu. On obtient un meilleur rendement, en dissolvant l'huile résiduelle dans le méthanol et en laissant l'ester cristalliser à la glacière pendant 48 heures. $F = 89^\circ$. Rendement 98 g ; 40 % à partir du γ-bromacétyl succinate.

Analyse : $C_{24}H_{27}O_5N = 409$ Calc. % : C 70,41 H 6,60
Tr. : 70,99 6,72

c) Acide N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3 succinique 3965 CT

PM = 353

Saponification :

Diester éthylique précédent	PM = 409	0,15 mol.	62 g
Potasse	PM = 56	0,15 x 2 x 3 mol.	50 g
Alcool méthylique			170 cm ³
Eau			30 cm ³

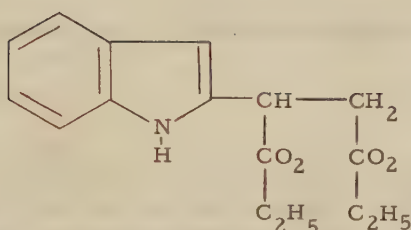
Le diacide est obtenu en portant la solution ci-dessus à l'ébullition à reflux pendant 15 à 16 heures. Après évaporation de l'alcool sous un léger vide et traitement habituel des saponifications, l'acide précipite en masse pâteuse non cristallisée. Laisser reposer. Décanté le liquide puis dissoudre le produit dans l'alcool absolu. Ajouter de l'éther jusqu'à trouble.

Mettre à la glacière. L'acide se prend en masse après 24 heures. Produit beige recristallisé dans l'alcool. F = 158°. Rendement = 48 g ; 90 % pour la saponification, 36 % à partir du γ -bromacétyl succinate.

Analyse : $C_{20}H_{19}O_5N = 353$ Calc. % : C 67,98 H 5,38
Tr. : 67,95 5,45

- - o o O o o - -

IV - ESTER DE L'ACIDE INDOLYL-2 SUCCINIQUE



PM = 289

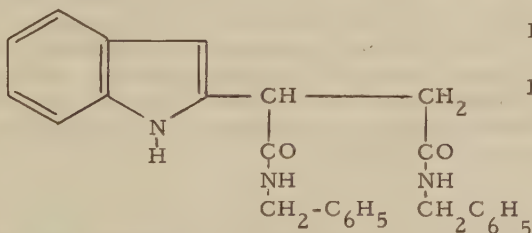
F = 88°

Cet ester est obtenu par action directe à chaud du γ -bromacétyl succinate d'éthyle sur l'aniline.

γ -Bromacétyl succinate d'éthyle	PM = 295	1/20 mol.	14,7 g
Aniline	PM = 93	2/20 mol.	12 g

Mélanger les deux produits liquides. Il se forme bientôt des cristaux de bromhydrate d'aniline et la température monte d'elle-même à 55°. Dès qu'elle redescend, commencer à chauffer et maintenir à reflux à 140° pendant 5 heures. Après ce temps, laisser refroidir la masse réactionnelle qui se présente sous la forme d'un liquide brun rouge mélangé de cristaux. Reprendre par l'acide chlorhydrique 2 N et le benzène. Une partie entre en solution dans le solvant organique, une autre dans l'acide mais il reste une masse pâteuse insoluble.

A - DI(BENZYLAMIDE) INDOLYL-2 SUCCINIQUE



PM = 383

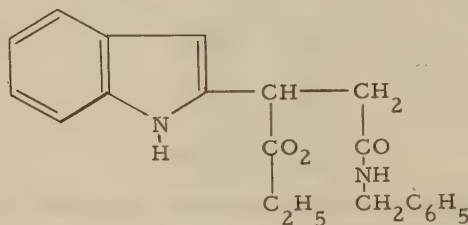
F = 235°

La masse solide insoluble de l'opération précédente est recueillie

et mise à sécher sur une plaque poreuse dans un dessiccateur pendant 24 heures. Ce produit, qui s'est solidifié, est broyé et recristallisé dans l'alcool absolu où il est relativement soluble. Il est ensuite recristallisé dans l'acide acétique étant devenu pratiquement insoluble dans l'alcool. On isole un produit bien cristallisé blanc et qui fond à 235°. C'est le diamide dérivé de l'acide indolique et formé par action de l'excès d'aniline sur une partie du diester indolyl-2 succinique déjà formé. La quantité obtenue semble dépendre du temps de chauffage.

Analyse : $C_{24}H_{21}O_2N_3 = 383$ Calc. % : C 75,17 H 5,52 N 10,95
Tr. : 74,84 5,59 10,00

B - BENZYLAMIDE-ETHYLESTER INDOLYL-2 SUCCINIQUE



PM = 336

F = 160°

La fraction benzénique est lavée à la soude diluée puis à l'eau, enfin séchée et évaporée. Au cours de cette évaporation, faite au bain-marie et sous un léger vide, un produit cristallisé se dépose dans le benzène. Il est essoré et, une fois recristallisé dans l'alcool méthylique, il fond à 160°. C'est un ester anilide indolique qui se forme tout d'abord par action de l'aniline en excès sur une seule des deux fonctions ester et normalement sur la plus substituée.

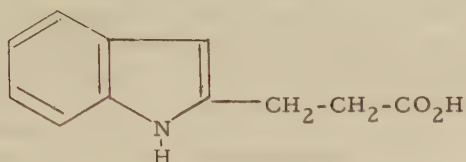
Analyse : $C_{20}H_{20}O_3N_2 = 336$ Calc. % : C 71,42 H 5,95 N 8,83
Tr. : 71,38 6,11 8,34

C - DIESTER ETHYLIQUE DE L'ACIDE INDOLYL-2 SUCCINIQUE 4037 CT

Le reste de la fraction benzénique, après évaporation totale du solvant, pèse 6,5 g, c'est une huile foncée mais limpide qui est distillée au grand vide. Après une faible portion de tête, le produit principal passe à 200-210° sous un vide de 0,1 mm. Il reste à la fin un résidu important qui est indistillable. L'huile obtenue a tendance à cristalliser. La dissoudre dans l'alcool méthylique. Après 24 heures de glacière, on essore un produit blanc, bien cristallisé qui fond à 87-88° et pèse 2,8 g. C'est le diester éthylique de l'acide indolyl-2 succinique. Le rendement à partir du γ -bromacétyl succinate est de 20 %.

Analyse : $C_{16}H_{19}O_4N = 289$ Calc. % : C 66,44 H 6,57 N 4,81
Tr. : 66,51 6,27 5,00

D - ACIDE INDOLYL-2 PROPIONIQUE 4038 CT



PM = 189

F = 167°

C'est au cours de la saponification du diester précédent que cet acide est obtenu.

Diester éthylique	PM = 289	0,005 mol.	1,4 g
Potasse	PM = 56	0,005 x2x3 mol.	1,7 g
Alcool méthylique			6 cm3
Eau			1 cm3

A froid, le diester est soluble dans l'alcool méthylique. La solution se colore peu à peu en marron. Chauffer à reflux. Au bout de 5 à 10 minutes un produit précipite. Par ébullition prolongée ce corps se dissout peu à peu. Après 3 heures de reflux, évaporer l'alcool sous un léger vide. Dissoudre le résidu dans l'eau. Extraire les portions neutres à l'acétate d'éthyle. Neutraliser. Ajouter du noir végétal et filtrer à chaud. La solution reste encore assez colorée. Acidifier à l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH 3. On observe un changement de teinte de la solution qui vire au rose tandis qu'un produit de la même couleur précipite. Laisser cristalliser quelques heures à la glacière. Essorer. Recristalliser dans l'eau. Plaquettes roses fondant à 167°. C'est l'acide indolyl-2 propionique ; l'acide indolyl-2 succinique se décarboxylant spontanément.

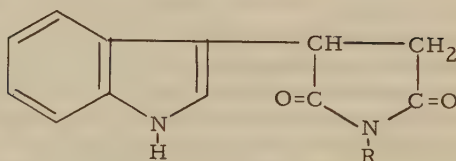
Analyse : $C_{11}H_{11}O_2N = 189$ Calc. % : C 69,84 H 5,82
Tr. : 69,60 5,72

L'acide indolyl-3 propionique fond à 134°. Si on prend le point de fusion du mélange de ces deux acides isomères, on observe une dépression à 115-120°.

- - o o O o o - -

V - SUCCINIMIDES

A - INDOLYL-3 SUCCINIMIDES



a) Indolyl-3 succinimide 3948 CT

R = H PM = 214 F = 194°

1ère méthode

Acide indolyl-3 succinique PM = 233 0,043 mol.
Ammoniaque à 22° B

10 g
60 cm³

Dans un ballon de 250 cm³ à large ouverture, verser l'ammoniaque et y dissoudre l'acide succinique, en chauffant légèrement. La solution étant un peu trouble, ajouter du noir végétal et filtrer. Placer le ballon dans un bain métallique maintenu à 100-105°. La solution entre en ébul-

lution. Ne pas chauffer davantage tant que se poursuit l'évaporation de l'eau puis porter la température à 180-190° et l'y maintenir pendant 3 h. Laisser refroidir. Quand la température atteint 80°, ajouter de l'alcool absolu pour dissoudre la masse résineuse qui reste dans le ballon. Ajouter du noir végétal et filtrer à chaud. Concentrer la solution aux environs de 40 cm³. Laisser cristalliser une nuit à la glacière. Recristalliser une fois dans l'alcool méthylique. Le produit fond à 194° Litt. (16) F = 197-198°. Il pèse 5,4 g soit 58 %.

Analyse : $C_{12}H_{10}O_2N_2 = 214$ Calc. % : C 67,29 H 4,67
Tr. : 67,33 4,84

2ème méthode

Acide indolyl-3 succinique	PM = 233	0,02 mol.	4,6 g
Urée	PM = 60	0,06 mol.	3,6 g

Les deux produits sont intimement mélangés dans un mortier puis introduits dans un petit ballon et chauffés au bain métallique à 100°. Augmenter le chauffage pour atteindre 180 à 190° en 30 minutes. Maintenir cette température pendant trois heures. Au bout de ce temps, l'abondant dégagement d'ammoniac a pratiquement cessé. Le produit est repris à chaud par un mélange eau-alcool. Après refroidissement, on filtre le précipité obtenu. Ce dernier est recristallisé dans le méthanol en présence de noir végétal. On isole 2,2 g de cristaux blanc jaune (50 %) qui fondent à 196°. Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec le produit précédent.

b) Indolyl-3 N'-méthyl succinimide 3949 CT

R = CH_3 PM = 228 F = 173°

Acide indolyl-3 succinique	PM = 233	0,021 mol.	5 g
Méthylamine en solution aqueuse à 30 %	PM = 31		25 cm ³

Il ne faut théoriquement que deux molécules d'amine pour une molécule d'acide, mais on prend un large excès pour que la dissolution de l'acide se fasse aisément. Traiter comme pour l'imide précédent. Après

chauffage, reprendre avec plusieurs portions d'alcool absolu, l'imide étant peu soluble. On obtient un produit brut, jaune, qui fond à 170°. On le recristallise alors mieux dans l'acide acétique que dans l'alcool, sous forme de cristaux blancs qui fondent à 175° et pèsent, secs, 3,1 g soit un rendement de 60 %.

Analyse : $C_{13}H_{12}O_2N_2 = 228$ Calc. % : C 68,42 H 5,26 N 12,28
Tr. : 68,40 5,34 12,06

c) Indolyl-3 N'-éthyl succinimide 3950 CT

R = C_2H_5 PM = 242 F = 93°

Acide indolyl-3 succinique PM = 233 0,043 mol. 10 g
Ethylamine en solution aqueuse à 33 % PM = 45 50 cm³

La méthode de préparation de cet imide est identique aux précédentes. Le produit est recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient 4,8 g soit 45 %, d'un corps brut, un peu beige qui fond à 88° et dont le point de fusion se stabilise à 93° après une recristallisation également dans l'alcool.

Analyse : $C_{14}H_{14}O_2N_2 = 242$ Calc. % : C 69,42 H 5,83
Tr. : 69,15 5,81

d) Indolyl-3 N'-benzyl succinimide 3951 CT

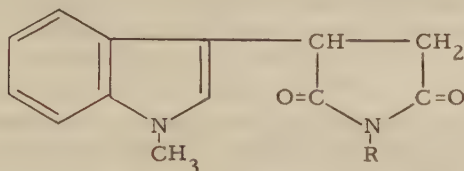
R = $CH_2C_6H_5$ PM = 304 F = 128°

Acide indolyl-3 succinique PM = 233 0,03 mol. 7 g
Benzylamine PM = 107 0,08 mol. 8 g
Eau 50 cm³

Le mélange de ces trois produits s'homogénéise en chauffant vers 40°. Quand la solution est limpide, ce qui correspond à la formation du sel d'amine, évaporer l'eau et chauffer au bain métallique à 180-190° pendant 3 heures. Reprendre le résidu très foncé par l'alcool, ajouter du noir végétal, filtrer après quelques minutes d'ébullition à reflux. Le produit cristallise très lentement. On peut amorcer la cristallisation en ajoutant de l'éther de pétrole à la solution alcoolique. Les cristaux blanc jaunâtre obtenus fondent à 128°, après deux recristallisations. Le rendement est de 5,2 g (55 %).

Analyse : $C_{19}H_{16}O_2N_2 = 304$ Calc. % : C 75,00 H 5,26
Tr. : 74,90 5,36

B - N-METHYL INDOLYL-3 SUCCINIMIDES



a) N-méthyl indolyl-3 succinimide 3833 CT

R = H PM = 228 F = 156°

Acide N-méthyl indolyl-3 succinique PM = 247 0,16 mol. 4 g
Ammoniaque à 22° B 25 cm³

Dans un ballon de 250 cm³ verser l'ammoniaque, puis ajouter l'acide qui s'y dissout peu à peu. Chauffer un moment pour obtenir une dissolution totale. Si la solution colorée n'est pas limpide, ajouter un peu de noir végétal et filtrer.

Evaporer l'eau au bain-marie et sous vide. Il se dépose un produit plus ou moins cristallisé. Reprendre par l'alcool, évaporer à nouveau pour entraîner les dernières traces d'eau. Dissoudre à chaud dans le minimum d'alcool et laisser cristalliser.

L'analyse montre qu'il s'agit du monosel d'ammonium de l'acide N-méthyl indolyl-3 succinique.

Analyse : $C_{13}H_{16}O_4N_2 = 264$ Calc. % : C 59,09 H 6,06 N 10,62
Tr. : 58,82 6,03 10,14

Pour obtenir le disel il faut opérer à plus haute température, donc évaporer l'eau de la solution par ébullition à la pression ordinaire. On obtient le succinimide par distillation sèche de ce disel d'ammonium. Mais il n'est pas nécessaire d'isoler cet intermédiaire et il est plus simple, à partir des quantités précédentes, d'opérer comme suit :

on évapore la solution ammoniacale dans un petit ballon à distiller en chauffant à 100-110° avec un bain métallique. Quand l'eau est chassée, augmenter la température à 180°, il se forme une masse solide qui se liquifie à nouveau à une température supérieure, tandis qu'on observe un dégagement gazeux. Dès que celui-ci a pratiquement cessé, faire le vide dans le ballon et commencer à distiller. Vers 290° sous 15 mm passe lentement une huile très épaisse qui pèse 180 g. Placée une nuit à la glacière, cette huile, qui présente une fluorescence jaune vert, n'est qu'en partie cristallisée. Tous les essais de cristallisation dans divers solvants

ne permettent pas d'obtenir facilement le produit solide. On le dissout alors dans l'alcool et forme le picrate par l'addition d'acide picrique en solution alcoolique saturée. Des cristaux rouges précipitent assez rapidement ; essorés et séchés, ils fondent à 158°. D'après l'analyse, c'est le monopicrate du succinimide indolique.

Analyse : $C_{19}H_{14}O_9N_5 = 456$ Calc. % : C 50,00 H 3,07
Tr. : 49,69 3,00

Ce picrate est dissous dans le benzène et la solution est chromatographiée sur une colonne d'alumine. L'acide picrique est retenu en haut de la colonne sous forme d'un anneau jaune. Le produit est adsorbé un peu plus bas. Sa fluorescence à la lumière ultraviolette permet de le localiser facilement. Quand toute la solution est filtrée, on retire la colonne d'alumine et sépare les deux zones : celle contenant l'acide picrique et celle contenant l'imide. Le produit retenu dans cette dernière est extrait par l'alcool et l'huile qui reste est redissoute dans le minimum d'alcool éthylique puis mise à la glacière. Après 24 heures, une partie du produit est cristallisée. Quelques jours après on recueille une nouvelle portion de cristaux. On obtient en tout 1,3 g soit un rendement de 35 %. Le produit fond à 150°, il reste coloré en jaune mais il recrystallise maintenant facilement dans l'alcool absolu. Son point de fusion se stabilise à 146°.

Analyse : $C_{13}H_{12}O_2N_2 = 228$ Calc. % : C 68,42 H 5,27
Tr. : 68,53 5,42

Remarque -

A partir de cette première fraction de produit cristallisé on peut amorcer la cristallisation d'autres préparations qui ont donné en moyenne des rendements de 65 % et cela sans isoler de disel intermédiaire ni distiller le produit final.

b) N-méthyl indolyl-3 N'-méthyl succinimide 3835 CT

R = CH_3 PM = 242 F = 120°

Acide N-méthyl indolyl-3 succinique	PM = 247	0,03 mol.	7,5 g
Méthylamine en solution aqueuse à 33 %	PM = 31		60 cm ³

L'acide se dissout bien dans la méthylamine aqueuse. Chauffer au bain métallique dans un petit ballon ouvert. Evaporer l'eau. Il ne se forme pas de sel d'ammonium intermédiaire cristallisé. Elever la température jusqu'à 180°. Maintenir à cette température pendant 4 heures. Après refroidissement, il reste un produit huileux qui est recrystallisé deux fois

dans l'alcool absolu en présence de noir végétal. Cristaux orangés fondant à 120°. Fluorescence vert jaune. Le rendement est de 3 g soit 42 %.

Analyse : $C_{14}H_{14}O_2N_2 = 242$ Calc. % : C 69,42 H 5,78
Tr. : 69,10 5,38

Dans les eaux-mères alcooliques l'addition d'une solution d'acide picrique précipite le reste de l'imide sous forme de picrate. Aiguilles rouges recristallisant dans l'alcool et fondant à 134°. Ce produit est plus soluble dans le benzène que le picrate précédent.

Analyse : $C_{20}H_{16}O_9N_5 = 470$ Calc. % : C 51,06 H 3,40
Tr. : 50,90 3,09

La chromatographie du picrate en solution benzénique sur colonne d'alumine libère l'imide de son sel. Mais ici, contrairement au produit précédent, l'imide est entraîné par le benzène car il ne possède plus d'hydrogène acide. Par évaporation du benzène, on obtient directement un produit cristallisé qui fond à 120° et pèse 1,7 g ce qui porte le rendement total à 4,7 g soit 65 % à partir de l'acide.

c) N-méthyl indolyl-3 N'-éthyl succinimide 3837 CT

R = C_2H_5 PM = 256 F = 84°

Acide N-méthyl indolyl-3 succinique	PM = 247	7 g
Ethylamine en solution aqueuse à 33 %	PM = 45	60 cm ³

Le mode de préparation est identique à celui du produit précédent. On n'observe pas non plus de sel d'ammonium intermédiaire cristallisé. Le produit final est très soluble dans l'alcool éthylique; après une première fraction de 4 g, on récupère par concentration des eaux-mères une deuxième partie qui pèse 1,6 g soit en tout un rendement de 75 %. Le produit après une deuxième cristallisation dans le minimum d'alcool méthylique fond à 84°.

Remarque -

Le picrate est obtenu facilement. Il recristallise dans l'alcool éthylique. Son point de fusion est de 112°.

Analyse : $C_{21}H_{18}O_9N_5 = 484$ Calc. % : C 52,07 H 3,72
Tr. : 52,13 4,04

La chromatographie du picrate dans le benzène conduit facilement à l'imide qui cristallise directement après évaporation du solvant.

d) N-méthyl indolyl-3 N'-benzyl succinimide 3839 CT

R = $CH_2C_6H_5$ PM = 318 F = 135°

1ère méthode

Diester éthylique de l'acide N-méthyl indolyl-3

succinique	PM = 303	0,02 mol.	6 g
Benzylamine	PM = 107	0,06 mol.	6 g

Chauffer directement les deux produits au bain métallique à 240° pendant 6 heures. Après refroidissement il reste une huile épaisse. La dissoudre dans l'éther. Cette solution est lavée avec de l'acide chlorhydrique 4 N, puis à l'eau. L'éther est séché, évaporé et le produit huileux qui reste est redissous dans l'alcool pour être isolé sous forme de picrate. Celui-ci, après recristallisation dans l'alcool éthylique, fond à 153°.

Analyse : $C_{26}H_{20}O_9N_5 = 546$ Calc. % : C 57,14 H 3,66
Tr. : 56,85 3,49

Par chromatographie sur colonne d'alumine du picrate en solution dans le benzène, on obtient, après évaporation du solvant, un produit solide (fluorescence verte). Recristallisé dans l'alcool, il fond à 135° et pèse 4,5 g soit 75 % à partir du diester.

Analyse : $C_{20}H_{18}O_2N_2 = 318$ Calc. % : C 75,47 H 5,66
Tr. : 75,55 5,74

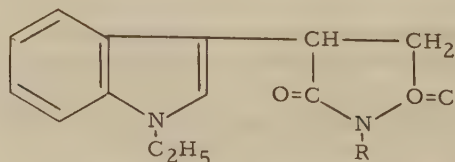
2ème méthode

Acide N-méthyl indolyl-3 succinique	PM = 247	0,03 mol.	7,5 g
Benzylamine	PM = 107	0,06 mol.	7 g
Eau			50 cm ³

En chauffant légèrement le mélange d'acide et de benzylamine, il se forme un sel qui se solubilise dans l'eau.

Une fois que tout est dissous la solution reste un peu trouble ; elle est additionnée de noir végétal et filtrée. Chauffer au bain métallique pour évaporer l'eau, puis augmenter la température. A 140°, le disel d'ammonium intermédiaire cristallise, puis fond à 175°. Maintenir la température à 185° pendant 3 heures puis laisser refroidir. Le résidu solide n'est pas très soluble dans l'alcool, il faut le dissoudre par ébullition à reflux. Il recristallise bien et fond à 134°. Mélangé avec le produit obtenu précédemment, son point de fusion est identique. On obtient 7 g soit 80 % de rendement.

C - N-ETHYL INDOLYL-3 SUCCINIMIDES



a) N-éthyl indolyl-3 succinimide 3841 CT

R = H PM = 242 F = 139°

En suivant le mode opératoire décrit pour le N-méthyl indolyl-3 succinimide, on isole également un monosel d'ammonium cristallisé et recrystallisable dans un mélange hydroalcoolique.

Analyse : $C_{14}H_{18}O_4N_2 = 278$ Calc. % : N 10,08
Tr. : 9,98

En décomposant ce produit dans le vide à haute température, on observe vers 180-190° un abondant dégagement gazeux formé d'ammoniac. En distillant par la suite au grand vide, on obtient une huile passant à 250° sous 0,02 mm. Cette huile cristallise difficilement ; l'analyse de son picrate (F = 82° puis 130°) permet de l'identifier. Il s'agit de l'imide mais ici aussi on l'obtient plus simplement par chauffage après évaporation de l'eau du mélange suivant :

Acide N-éthyl indolyl-3 succinique PM = 261	0,05 mol.	13 g
Ammoniaque 22° B		130 cm ³

Le sel d'ammonium intermédiaire cristallise, puis fond vers 170°. Après 4 heures à 180-200°, l'huile résiduelle est dissoute dans l'éther. La solution étherée est lavée au bicarbonate de soude. La fraction étherée, après évaporation du solvant, est reprise par l'alcool, transformée en picrate qui, dans l'alcool, cristallise en aiguilles rouges.

Il présente un double point de fusion, l'un à 82° puis, après resolidification, le produit fond définitivement à 130°. Le rendement est de 19 g soit 80 %.

Analyse : $C_{20}H_{16}O_9N_5 = 470$ Calc. % : C 51,06 H 3,40
Tr. : 51,19 3,19

La solution de bicarbonate ayant servi à laver l'éther est acidifiée par l'acide chlorhydrique 4 N. Une huile précipite tout d'abord, puis cristallise lentement. Après recrystallisation dans l'eau et l'alcool, on obtient 0,9 g de fines aiguilles qui fondent à 99°. C'est un peu d'acide N-éthyl indolyl-3 propionique (point de fusion mélangé : 99°).

Le picrate est peu soluble dans le benzène. La chromatographie de ce corps est effectuée sur colonne d'alumine dans les mêmes conditions que pour le picrate du N-méthyl indolyl-3 succinimide. L'imide reste également fixé sur la colonne. Il présente aussi une fluorescence jaune vert à la lumière de Wood. Après recrystallisation dans l'alcool éthylique, il fond à 136°. Le rendement est de 8,7 g soit 72 %.

Analyse : $C_{14}H_{14}O_2N_2 = 242$ Calc. % : C 69,42 H 5,79
Tr. : 69,16 5,65

b) N-éthyl indolyl-3 N'-méthyl succinimide 3843 CT

R = CH₃ PM = 256 F = 88°

Acide N-éthyl indolyl-3 succinique PM = 261 0,02 mol. 5,2 g
Méthylamine en solution aqueuse à 30 % PM = 31 30 cm³

Dans un ballon à distiller, dissoudre à froid l'acide dans la solution d'amine. Evaporer l'eau sous un léger vide. Chauffer ensuite au bain métallique à 230-240° pendant 1 heure environ puis distiller. Sous un vide de 15 mm, il passe une huile à 258°. Cette huile épaisse a une fluorescence jaune vert intense et pèse 4 g mais ne cristallise pas. On forme le picrate en solution alcoolique. Aiguilles rouges fondant à 102° (6,7 g soit 70 %).

Analyse : C₂₁H₁₈O₉N₅ = 484 Calc. % : C 52,07 H 3,72
Tr. : 51,45 3,74

Après chromatographie sur colonne d'alumine de ce picrate dissous dans le benzène, on obtient l'imide sous forme d'une huile fluorescente qui est dissoute dans le minimum d'alcool. L'imide cristallise au bout de 48 h. de glacière. Après une deuxième cristallisation dans le même solvant, le produit fond à 88°. Le rendement est de 3 g, soit 60 %.

Analyse : C₁₅H₁₀O₂N₂ = 256 Calc. % : C 70,31 H 6,25
Tr. : 70,59 6,08

Remarque -

Dans une autre préparation, sur les mêmes quantités mais sans distillation ni chromatographie du picrate, on a pu amorcer la cristallisation de l'imide après traitement de sa solution alcoolique au noir végétal et évaporation d'une partie du solvant. Après 48 heures de glacière on essore 3 g. On récupère une deuxième fraction de 0,6 g dans les eaux-mères. Le rendement total est de 3,6 g soit 72 %.

c) N-éthyl indolyl-3 N-éthyl succinimide 3845 CT

R = C₂H₅ PM = 270 F = 73°

Acide N-éthyl indolyl-3' succinique PM = 261 0,02 mol. 5,2 g
Éthylamine solution aqueuse à 33 % PM = 45 40 cm³

La méthode de préparation est identique à celle de l'imide homologue dans la série N-méthyl indolique. Le produit cristallise directement, après traitement de la solution alcoolique au noir végétal. En recristallisant dans l'alcool éthylique, on obtient 2,8 g de produit fondant à 73°.

Analyse : C₁₆H₁₈O₂N₂ = 270 Calc. % : C 71,11 H 6,66
Tr. : 71,23 6,44

Le picrate est obtenu à partir des eaux-mères de recristallisations. Aiguilles rouges fondant à 112° qui sont chromatographiées selon la tech-

nique habituelle. On obtient ainsi 0,7 g d'imide, ce qui porte le rendement total à 70 %.

Analyse : $C_{22}H_{20}O_9N_5 = 498$ Calc. % : C 53,01 H 4,01
Tr. : 53,31 4,03

d) N-éthyl indolyl-3 N'-benzyl succinimide 3847 CT

R = $CH_2C_6H_5$ PM = 332 F = 93°

Acide N-méthyl indolyl-3 succinique	PM = 261	0,01 mol.	5,2 g
Benzylamine	PM = 107	0,05 mol.	53 g
Eau			50 cm ³

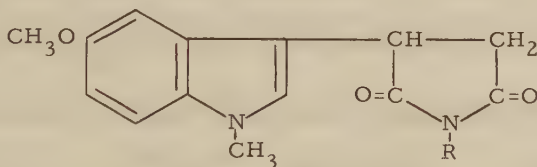
En chauffant un peu, tout se solubilise, puis opérer selon les modes de préparation précédents pendant 4 heures à 180-190°.

L'huile résiduelle est recristallisée dans le méthanol après traitement avec du noir végétal. L'imide a tendance à précipiter en huile si la quantité d'alcool est insuffisante. La solution doit rester limpide à froid. Le produit cristallise bien après 48 heures de glacière. Cristaux jaunes fluorescents fondant à 93°. Le rendement est de 3,9 g soit 58 %.

Analyse : $C_{21}H_{20}O_2N_2 = 332$ Calc. % : C 75,90 H 6,02
Tr. : 76,13 6,25

Tous les essais pour obtenir un picrate cristallisé sont restés négatifs. On n'obtient qu'une huile brun rouge. Cette huile dissoute dans le benzène et chromatographiée donne pourtant bien l'imide après évaporation du solvant (F = 92° le mélange, avec le produit fondant à 93°; a un point de fusion identique).

D - N-METHYL METHOXY-5 INDOLYL-3 SUCCINIMIDES



a) N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 succinimide 4022 CT

R = H PM = 258 F = 198°

Acide N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 succinique	PM = 277	0,036 mol.	10g
Ammoniaque à 22° B			100cm ³

Traiter selon les techniques précédentes pendant 3 heures à 180-190°. Après chauffage, la masse réactionnelle est difficile à dissoudre dans l'éthanol. Après une première précipitation, l'imide recrystallise mieux dans l'acide acétique. Produit légèrement coloré dont le point de fusion est de 198°. Fluorescent à la lumière ultraviolette. Le rendement est de 5 g soit 55 %.

Analyse : $C_{14}H_{14}O_3N_2 = 258$ Calc. % : C 65,11 H 5,43
Tr. : 65,40 5,62

b) N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-méthyl succinimide 4023 CT

R = CH_3 PM = 272 F = 126°

Acide N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 succinique PM = 277 0,036 mol 10g
Méthylamine en solution aqueuse à 33 % PM = 31 90cm³

Chauffer 2 heures 30 à 190-200°. Le produit obtenu se dissout bien dans l'éthanol. Le traiter à chaud avec du noir végétal et le recrystalliser une deuxième fois dans l'éthanol. Ce succinimide est presque blanc. Il est fluorescent à la lumière ultraviolette. Rendement 7 g soit 74 %. Après deux recrystallisations il fond à 126°.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_3N_2 = 272$ Calc. % : C 66,18 H 5,88
Tr. : 66,17 5,99

c) N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-éthyl succinimide 4024 CT

R = C_2H_5 PM = 286 F = 105°

Acide N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 succinique PM = 277 0,036 mol. 10 g
Ethylamine en solution aqueuse à 30 % PM = 45 90 cm³

Traiter exactement comme l'imide précédent en reprenant tout d'abord le produit de la réaction par l'éthanol. Recrystalliser ensuite dans le méthanol, F = 105°. Fluorescent à la lumière ultraviolette. Rendement 5,5 g soit 60 %.

Analyse : $C_{16}H_{18}O_3N_2 = 286$ Calc. % : C 67,13 H 6,29
Tr. : 67,83 6,35

d) N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-propyl succinimide 4103 CT

R = C_3H_7 PM = 300 F = 87°

Acide N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 succinique PM = 277 0,018 mol. 5 g
n-Propylamine PM = 59 0,043 mol. 2,5 g
Eau 50 cm³

Les produits primitivement peu solubles entrent en solution après quelques instants de chauffage au bain-marie. Traiter par la suite comme pour les préparations des produits précédents. Très soluble dans le

méthanol et l'éthanol cet imide est dissous dans l'alcool isopropylique d'où il cristallise après 24 ou mieux 48 heures de glacière. Il reste fortement coloré en jaune. Fluorescent à la lumière ultraviolette. Rendement 3,4 g soit 60 %.

Analyse : $C_{17}H_{20}O_3N_2 = 300$ Calc. % : C 67,98 H 6,71
Tr. : 67,92 6,94

e) N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-isopropyl succinimide 4116CT

R = $CH(CH_3)_2$ PM = 300 F = 115°

Acide N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3

succinique	PM = 277	0,022 mol.	6 g
Isopropylamine	PM = 59	0,05 mol.	3 g
Eau			50 g

Chauffer à 180-190° pendant 4 heures. Huile très noire. Reprendre dans un peu d'alcool isopropylique en présence de noir végétal. La solution reste pourtant très foncée. Le produit ne cristallise qu'avec une amorce faite avec un peu de solution mère et d'éther anhydre. Il reste fortement coloré en jaune et fond à 115°. Fluorescent à la lumière ultraviolette. Rendement 3 g soit 55 %.

Analyse : $C_{17}H_{20}O_3N_2 = 300$ Calc. % : C 67,98 H 6,71
Tr. : 68,15 6,69

f) N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-butyl succinimide 4104 CT

R = C_4H_8 PM = 314 F = 93°

Acide N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3

succinique	PM = 277	0,018 mol.	5 g
n-Butylamine	PM = 73	0,05 mol.	3 g
Eau			50 cm ³

Traiter comme pour l'imide précédent. Le produit cristallise assez facilement dans le méthanol mais reste coloré en jaune et fond à 93°. Il est fluorescent à la lumière ultraviolette. Rendement 3,2 g soit 56 %.

g) N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-benzyl succinimide 4025 CT

R = $CH_2C_6H_5$ PM = 348 F = 125°

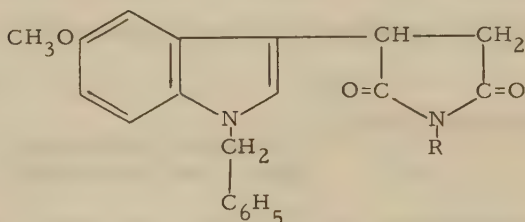
Acide N-méthyl méthoxy-5 indolyl-3

succinique	PM = 277	0,044 mol.	12 g
Benzylamine	PM = 107	0,09 mol.	10 g
Eau			75 cm ³

Traiter comme pour les benzyl succinimides précédents en chauffant 2 heures à 220-230°. Recristalliser dans le méthanol après avoir filtré un insoluble qui est un peu de diamide (F = 215°). Le produit fond alors à 125°. Fluorescent dans l'U.V. Rendement 10 g soit 66 %.

Analyse : $C_{21}H_{20}O_3N_2 = 348$ Calc. % : C 72,41 H 5,75
Tr. : 72,95 6,15

E - N- BENZYL METHOXY-5 INDOLYL-3 SUCCINIMIDES



a) N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3 succinimide 3966 CT

R = H PM = 344 F = 154°

Acide N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3
succinique

PM = 353 0,015 mol. 5,4 g
Ammoniaque à 22° B 50 cm³

L'acide est dissous dans l'ammoniaque. Chauffer dans un ballon ouvert, au bain métallique. Evaporer l'eau à 100° puis élever graduellement la température jusqu'à 160° et l'y maintenir, sans la dépasser, pendant 2 heures. On obtient une huile épaisse qu'on laisse refroidir. Dès que la température arrive à 65-70°, reprendre immédiatement par l'alcool à chaud pour tout dissoudre. Porter à l'ébullition à reflux avec du noir végétal pendant 15 à 30 minutes. Filtrer chaud, laisser cristalliser. Cristaux un peu jaunes, F = 154°. Rendement 4 g soit 78 %.

Analyse : $C_{20}H_{18}O_3N_2 = 334$ Calc. % : C 71,86 H 6,39
Tr. : 71,60 5,65

b) N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-méthyl succinimide 3992 CT

R = CH₃ PM = 348 F = 138°

Acide N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3
succinique

PM = 353 0,02 mol. 7 g
Méthylamine en solution aqueuse à 33 % PM = 31 75 cm³

Même technique en maintenant la température à 180° pendant 2 h.

Cristaux jaune verdâtre qui, recristallisés deux fois dans l'éthanol deviennent blancs ; F = 139°. Rendement 6,4 g soit 90 %.

Analyse : $C_{21}H_{20}O_3N_2 = 348$ Calc. % : C 72,41 H 5,75
Tr. : 72,60 6,00

c) N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-éthyl succinimide 3993 CT

R = C₂H₅ PM = 362 F = 108°

Acide N-benzyl 5-méthoxy indolyl-3 succinique PM = 353 0,02 mol. 7 g
 Ethylamine en solution aqueuse à 30 % PM = 45 85 cm³

Même technique. Cristaux jaune ocre qui, recristallisés deux fois dans l'éthanol sont blancs, F = 108°. Rendement 5,7 g soit 79 %.

Analyse : C₂₂H₂₂O₃N₂ = 362 Calc. % : C 72,92 H 6,07
 Tr. : 72,77 6,14

d) N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3 N'-benzyl succinimide 3967 CT

R = CH₂C₆H₅ PM = 424 F = 138°

Acide N-benzyl méthoxy-5 indolyl-3
 succinique PM = 353 0,018 mol. 6,5 g
 Benzylamine PM = 107 0,018 mol. 20 g
 Eau 25 cm³

Même technique. Attendre avant d'évaporer l'eau que tous les produits soient dissous. Chauffer à 210°, température supérieure à celle de l'ébullition de la benzylamine. Cristaux légèrement jaunes. Recristallisés dans le méthanol F = 138°. Rendement 6 g soit 76 %.

Analyse : C₂₇H₂₄O₃N₂ = 424 Calc. % : C 76,42 H 5,66
 Tr. : 76,55 5,92

- - o o O o o - -

VI - PYRROLIDINES

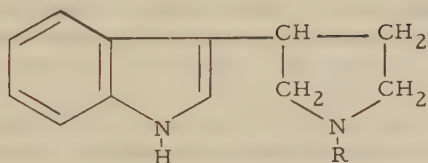
La technique de réduction des indolyl succinimides en pyrrolidines est sensiblement la même quel que soit l'imide, tout au moins lorsqu'il s'agit d'imides dont l'azote est substitué. On utilise l'hydrure de lithium-aluminium en grande partie dissous dans un solvant anhydre, éther ou tétrahydrofurane, qui est chauffé à l'ébullition à reflux. L'opération peut s'effectuer dans un ballon muni simplement d'un réfrigérant, mais il est préférable de monter un agitateur mécanique si on ne veut pas utiliser de trop grandes quantités de solvant ; l'hydrure, non dissous, sera quand même réparti d'une manière homogène dans le liquide. Eventuellement, une ampoule à brome est nécessaire pour ajouter lentement et au cours de la réaction soit la solution du produit à réduire, soit la solution du réducteur. Toutes les précautions habituelles contre l'humidité doivent être prises.

Quand on utilise l'hydrure de lithium-aluminium en poudre on le pèse directement dans le ballon contenant 50 à 100 cm³ de solvant. Généralement, il se produit un dégagement d'hydrogène dès cette addition car le solvant est difficilement anhydre vis-à-vis de l'hydrure. Aussi doit-on toujours employer un excès d'environ 5 %. Ayant deux fonctions cétonique à réduire, il faut deux fois la quantité équivalente d'hydrure par molécule de succinimide. Comme une molécule d'hydrure libère justement les quatre hydrogènes nécessaires à la réduction d'une cétone, il faut utiliser deux molécules, donc 76 g plus 5 % soit en tout environ 80 g par molécule grammme de succinimide. Cette quantité devra être augmentée de près de 25 % en raison de la qualité incertaine du réducteur : mais on peut toujours procéder au dosage préalable de son activité.

On utilise quelquefois des solutions de concentrations connues et préparées à l'avance. Mais elles se conservent mal. On peut chauffer préalablement la suspension d'hydrure pour faciliter sa dissolution et augmenter sa concentration avant d'ajouter goutte à goutte l'imide dissous dans le même solvant. On opère également en sens inverse en ajoutant la solution d'hydrure à la solution d'imide. Il faut cependant souvent refroidir avant de mélanger les produits pour modérer le début de la réaction. On observe des changements dans la teinte des solutions qui peuvent devenir roses, rouges et même franchement violettes, parfois verdâtres. Quand la réduction est terminée, ces teintes disparaissent généralement.

Le temps de reflux est variable de 24 heures à deux ou trois jours. En fin d'opération, l'excès de réducteur est détruit habituellement par une certaine quantité d'une solution aqueuse contenant 20 % de tartrate double de sodium et de potassium. La base est isolée par évaporation du solvant.

A - INDOLYL-3 PYRROLIDINES



a) Indolyl-3 N -benzyl pyrrolidine 3978 CT (ClH)

R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$ PM = 276

Indolyl-3 N -benzyl succinimide	PM = 304	0,02 mol.	15 g
Hydruure de lithium-aluminium			5 g
Tétrahydrofuranne			150 cm ³

L'hydruure de lithium-aluminium est pesé directement dans un ballon (agitateur mécanique, réfrigérant à reflux) contenant 90 cm³ de tétrahydrofuranne. Dissoudre le succinimide dans 60 cm³ de tétrahydrofuranne, et verser lentement cette solution dans le ballon. Chauffer à reflux pendant 24 heures. Décomposer l'excès d'hydruure et le complexe avec une solution de tartrate de sodium et de potassium. Extraire la solution aqueuse à l'éther 3 à 4 fois, puis cet éther est, à son tour, extrait par l'acide chlorhydrique 4 N. Neutraliser la solution acide et libérer la base par addition d'un excès de lessive de soude. Extraire à nouveau la base à l'éther. Sécher et chasser ce solvant. Reprendre le résidu huileux par de l'éther anhydre. Filtrer ce qui peut être insoluble. Préparer le chlorhydrate en traitant le filtrat par un courant de gaz chlorhydrique sec. Le produit est très hygroscopique. Le recristalliser par dissolution dans le minimum d'alcool absolu et addition d'éther jusqu'à léger trouble. Laisser 48 heures à la glacière. Essorer. Laver à l'éther anhydre. Faire sécher dans le vide en présence d'anhydride phosphorique. Produit blanc assez hygroscopique qui cristallise avec une molécule d'eau et se conserve mal. F = 144°. Rendement 10 g soit 66 %.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O} = 312,5 + 18$	Calc. %: C 68,98 H 6,96
	Tr. : 68,93 7,16

b) Indolyl-3 pyrrolidine 3977 CT (ClH)

R = H $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$ PM = 186

Indolyl-3 N -benzyl pyrrolidine (ClH) PM = 330,5	0,014 mol.	4,5 g
Charbon palladié à 10 %		0,1 g
Alcool à 95 %		100 cm ³
Hydrogène nécessaire		323 cm ³

Dans un appareil à hydrogénation à pression ordinaire, introduire la solution du chlorhydrate dans l'alcool. Purger l'appareil de l'air qu'il contient par un courant de gaz carbonique. Le charbon palladié peut s'enflammer spontanément sans cette précaution. Introduire le catalyseur et brancher le chauffage avant d'entreprendre la réduction. Quand la température a atteint 55 à 60°, commencer à agiter. Si la température demeure stable, on peut suivre exactement la vitesse de la débenzylation qui suit la courbe d'absorption d'hydrogène. Après 2 heures, les deux tiers de la quantité d'hydrogène sont absorbés et la vitesse se ralentit très sensiblement. Au bout de 6 heures 330 cm³ ont été absorbés et la réduction est arrêtée. Filtrer la solution pour se débarrasser du charbon palladié qui peut être récupéré. La solution, primitivement un peu colorée, est devenue parfaitement incolore. Evaporer l'alcool sous un léger vide. Il reste un corps presque blanc plus ou moins solide. Le dissoudre dans le minimum d'alcool. Ajouter de l'éther anhydre jusqu'à trouble. Le produit cristallise. L'essorer et le sécher en présence d'anhydride phosphorique. On obtient directement le chlorhydrate de la pyrrolidine. Produit blanc, peu hygroscopique. Il jaunit à la longue. F = 164°. Rendement 2 g soit 75 %.

Analyse : $C_{12}H_{15}N_2Cl = 222,5$ Calc. % : C 64,71 H 6,74
Tr. : 64,23 6,79

c) Indolyl-3 N -méthyl pyrrolidine 3979 CT (ClH)

R = CH₃ $C_{13}H_{16}N_2$ PM = 200

Indolyl-3 N -méthyl succinimide PM = 228	0,022 mol.	5 g
Hydruure de lithium -aluminium		2 g
Tétrahydrofuranne		150 cm ³

La méthode de préparation est identique à celle de l'indolyl-3 N -benzyl pyrrolidine, sauf que l'on prend 100 cm³ de tétrahydrofuranne pour dissoudre le succinimide car il n'y est pas très soluble. Ajouter très lentement cette solution à la solution d'hydruure et même la refroidir un peu. Chauffer ensuite à reflux pendant 6 heures.

Le chlorhydrate est un peu coloré, même après deux recristallisations dans l'alcool plus de l'éther. Il est très hygroscopique et ne se conserve pas en dehors du dessiccateur. F = 142°, décomposition. Rendement 3,2 g soit 62 %.

Analyse : $C_{13}H_{17}N_2Cl = 236,5$ Calc. % : C 65,96 H 7,19
Tr. : 65,23 7,41

d) Indolyl-3 N-éthyl pyrrolidine 3998 CT (ClH)

R = C₂H₅ C₁₄H₁₈N₂ PM = 214

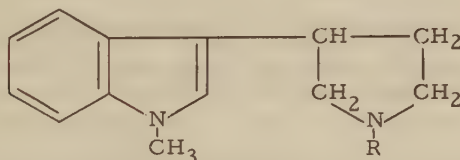
Indolyl-3 N-éthyl succinimide	PM = 242	0,025mol.	6, g
Hydrure de lithium-aluminium			2,5 g
Tétrahydrofuranne			180 cm ³

La méthode de préparation est identique à la précédente. Le chlorhydrate est très difficile à obtenir cristallisé (alcool absolu + éther). Il reste coloré et demeure très hygroscopique. Il se conserve mal même dans un dessiccateur. Il cristallise avec une molécule d'eau. F = 145°. Rendement 3,7 g soit 57 %.

Analyse : C₁₄H₁₉N₂Cl + H₂O = 250,5 + 18

Calc. % : C 62,56 H 7,82
Tr. : 62,77 8,35

B - (N'-METHYL INDOLYL-3')-3 PYRROLIDINES



a) (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzyl pyrrolidine 3896 CT (ClH)

R = CH₂C₆H₅ C₂₀H₂₂N₂ PM = 290

(N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzyl succinimide	PM = 318	0,016 mol.	5 g
Solution d'hydrure de lithium-aluminium dans le tétrahydrofuranne à 2 %			50 cm ³
Tétrahydrofuranne			100 cm ³

Dissoudre le succinimide dans le tétrahydrofuranne. En refroidissant, ajouter lentement la solution d'hydrure. Puis porter à l'ébullition à reflux pendant 48 heures. La solution est peu colorée et contient une masse insoluble. Décomposer l'excès d'hydrure avec une solution de tartrate double de sodium et de potassium. Chasser le tétrahydrofuranne dans le

vide puis extraire la solution aqueuse restante à l'éther. Extraire à son tour cet éther par l'acide chlorhydrique 2 N. L'huile qui se sépare y est très difficilement soluble, mais il ne reste finalement dans l'éther que 0,16 g de produits neutres. Neutraliser la solution chlorhydrique et libérer la base par addition de lessive de soude. Extraire à l'éther. Sécher, évaporer : il reste 4,6 g d'huile assez colorée. Dissoudre cette huile dans le benzène et la filtrer sur colonne d'alumine. On récupère 3,8 g d'huile claire qui est une pyrrolidine indolique.

Analyse : $C_{10}H_{22}N_2 = 290$ Calc. % : C 82,76 H 7,58
Tr. : 82,82 7,53

Cette huile est dissoute dans l'éther anhydre où on précipite le chlorhydrate de la base par passage d'un courant sec d'acide chlorhydrique gazeux. Laver le précipité pâteux par décantation avec de l'éther anhydre. Essorer le produit solide. Sécher 24 heures en présence d'anhydride phosphorique. Dissoudre dans le minimum d'alcool, ajouter de l'éther anhydre jusqu'à léger trouble. Essorer et faire sécher à nouveau dans un dessiccateur. Le chlorhydrate est cristallisé après 24 heures de glacière, légèrement hygroscopique. F = 185°. Rendement 2,8 g soit 55 %.

Analyse : $C_{20}H_{23}N_2Cl = 326,5$ Calc. % : C 73,51 H 7,04
Tr. : 73,36 6,81

b) (N'-méthyl indolyl-3')-3 pyrrolidine 3893 CT (ClH)

R = H $C_{13}H_{16}N_2$ PM = 200

On ne peut pas obtenir cette pyrrolidine par les méthodes précédentes, c'est-à-dire par réduction de l'imide correspondant. Il faut débzyler la (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzyl pyrrolidine par le charbon palladié comme dans la série précédente des indolyl succinimides non alcoylés.

Chlorhydrate de (N'-méthyl indolyl-3')-3

N-benzyl pyrrolidine	PM = 326,5	0,003 mol.	1 g
Palladium sur charbon à 5 %			0,1g
Alcool			100 cm ³
Hydrogène nécessaire			68 cm ³

Dissoudre le chlorhydrate dans l'alcool et procéder comme pour la préparation de l'(indolyl-3')-3 pyrrolidine. Hydrogéner à la pression ordinaire mais à une température de 55 à 60°. En 3 heures, la quantité théorique d'hydrogène est absorbée (70 cm³). Refroidir, filtrer. Evaporer sous vide les 3/4 de l'alcool. Ajouter de l'éther anhydre, jusqu'à léger trouble. Laisser cristalliser à la glacière pendant 24 heures. Cristaux blancs F = 170°. Le mélange avec le chlorhydrate de la N'-benzyl pyrrolidine (F = 185°) fond déjà à 155°. F = 170°. Rendement 0,6 g ; 80 %.

Analyse : $C_{13}H_{17}N_2Cl = 236,5$ Calc. % : C 65,96 H 7,19
Tr. : 66,05 7,39

Remarque -

On peut effectuer cette débenzylation sans isoler le chlorhydrate de (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzyl pyrrolidine. Après réduction du (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzylimide, on dissout la base dans l'alcool et on ajoute la quantité théorique d'acide chlorhydrique N pour faire le chlorhydrate. Cette solution hydroalcoolique, en général assez foncée, est hydrogénée directement. Elle est beaucoup moins colorée après débenzylation. Puis, on l'évapore à sec dans le vide, en reprenant 3 fois par 50 cm³ d'alcool pour éliminer entièrement l'eau.

c) (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-méthyl pyrrolidine 3894 CT (ClH)

R = CH₃ C₁₄H₁₈N₂ PM = 214

(N'-méthyl indolyl-3')-3 N-méthyl
succinimide

PM = 242 0,016 mol. 4 g

Hydrure de lithium-aluminium

1,6 g

Tétrahydrofuranne

100 cm³

La méthode est sensiblement la même que celle de la préparation du dérivé N-benzyl pyrrolidine, sauf que l'hydrure solide est primitivement pesé dans 30 cm³ de solvant. Il faut refroidir et ajouter lentement la solution de l'imide dans le reste du solvant, la réaction étant assez vive.

Après 36 heures de chauffage, traitement habituel. La base hétérocyclique est extraite facilement de la solution étherée par de l'acide chlorhydrique N. Le chlorhydrate est hygroscopique. Il l'est beaucoup moins une fois parfaitement sec. F = 152°. Rendement 2,4 g ; 56 %.

Analyse : C₁₄H₁₉N₂Cl = 250,5 Calc. % : C 67,07 H 7,58
Tr. : 66,49 7,51

d) (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-éthyl pyrrolidine 3895 CT (ClH)

R = C₂H₅ C₁₅H₂₀N₂ PM = 228

(N'-méthyl indolyl-3')-3 N-éthyl
succinimide

PM = 256 0,015 mol. 5 g

Hydrure de lithium-aluminium

1,5 g

Tétrahydrofuranne

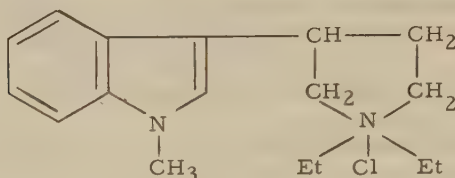
100 cm³

La méthode de préparation est identique à la précédente mais le chlorhydrate est non seulement très soluble dans l'eau (séparation facile des produits neutres) mais aussi très hygroscopique. Il est très difficile de l'obtenir cristallisé. Dans l'éther, après 48 heures de glacière, il finit par devenir solide, plutôt que cristallisé. Toutes ces raisons sont cause du très faible rendement. F = 148°. Rendement 0,9 g ; 22 %.

Analyse : C₁₅H₂₁N₂Cl = 264,5 Calc. % : C 68,05 H 7,94
Tr. : 67,76 8,20

C - CHLORETHYLATE DE LA (N'-METHYL INDOLYL-3')-3

N-ETHYL PYRROLIDINE



Dans le but de trouver une autre voie pour obtenir les pyrrolidines N-substituées, on a tenté d'alcoyler la N-méthyl pyrrolidine. Cette expérience a conduit à l'ammonium quaternaire.

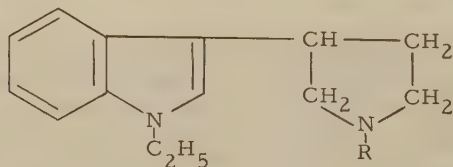
Chlorhydrate de (N'-méthyl indolyl-3')-3

pyrrolidine	PM = 236	0,005 mol.	1,20 g
Chlorure d'éthyle	PM = 64	0,01 mol.	0,6 g
Bicarbonate de sodium			0,4 g

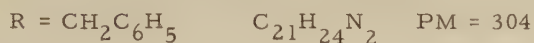
Libérer la base par la soude, extraire à l'éther. Sécher, évaporer. Rendement 0,93 g. Dissoudre cette base dans 50 cm³ d'alcool et mettre en tube scellé avec le bicarbonate et le chlorure d'éthyle. Chauffer une nuit à 110°. Solution foncée. Essorer les sels minéraux constitués par du chlorure de sodium et du bicarbonate n'ayant pas réagi. Dans la solution, après addition d'éther, un corps blanc cristallise ; il est recristallisé dans l'alcool éthylique : c'est l'ammonium quaternaire. F = 235°. Rendement 0,9 g soit 75 %.

Analyse : C₁₇H₂₄N₂Cl = 292,5 Calc. % : C 69,74 H 8,55 N 9,57
Tr. : 69,86 8,58 9,46

D - (N'-ETHYL INDOLYL-3')-3 N-PYRROLIDINES



a) (N'-éthyl indolyl-3')-3 N-benzyl pyrrolidine 3898 CT (ClH)



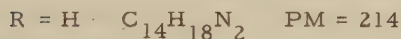
(N'-éthyl indolyl-3')-3 N-benzyl

succinimide	PM = 332	0,012 mol.	3,8 g
Hydruure de lithium-aluminium			1,2 g
Tétrahydrofuranne			50 cm ³

Une fois l'hydruure pesé dans le solvant, porter à l'ébullition à reflux pendant une heure. Laisser refroidir vers 20 à 25°. Ajouter le succinimide dissous dans le même solvant. Même en l'ajoutant lentement à cette température la réaction est assez violente. La solution prend une teinte violacée. Traiter ensuite comme pour le dérivé N-méthyl indolyle. Après chauffage, la coloration a disparu. Evaporer la plus grande partie du solvant. Reprendre avec précaution le résidu par une solution aqueuse de tartrate de sodium et de potassium double. Presque tout se dissout. Extraire à l'éther. De cette solution étherée, éliminer la fraction basique par l'acide chlorhydrique 4 N. Dès l'addition de l'acide minéral, une huile précipite qui, par agitation est longue à s'y dissoudre. Bien laver cette solution acide à l'éther pour enlever les corps neutres, puis alcaliniser pour libérer la base hétérocyclique. L'extraire à l'éther, sécher cette solution et préparer directement le chlorhydrate par passage d'acide chlorhydrique gazeux. Il est difficile d'obtenir un corps cristallisé même après plus de 48 heures de glacière (alcool méthylique-éther). Après deux recristallisations, une fois essoré et séché dans un dessiccateur, en présence d'anhydride phosphorique, le produit n'est plus hygroscopique. F = 147°. Rendement 2,4 g soit 63 %.

Analyse : $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl} = 340,5$ Calc. % : C 74,01 H 7,34 Cl 10,43
Tr. : 74,02 7,32 10,55

b) (N'-éthyl indolyl-3')-3 pyrrolidine 3897 CT (ClH)



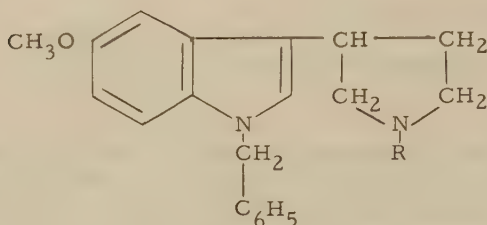
Chlorhydrate de (N'-éthyl indolyl-3')-3

N-benzyl pyrrolidine	PM = 340,5	0,005mol.	1,6 g
Charbon palladié à 10 %			0,1 g
Alcool			100 cm ³
Hydrogène nécessaire			108 cm ³

La débenzylation est conduite comme celle du dérivé N-méthylé. La solution légèrement brune au départ est décolorée après la filtration du catalyseur et abandonne, une fois évaporée, des cristaux blancs. Ils sont recristallisés une fois dans l'alcool et fondent à 157°. Ce produit, après deux recristallisations, fond toujours à 157° ; le mélange avec le produit de départ, (F = 147°) a un point de fusion à 135-140°. Les deux produits ne sont plus identiques. Rendement 0,9 g soit 84 %.

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Cl} = 250,5$ Calc. % : C 67,07 H 7,58
Tr. : 66,80 7,73

L - (N'-BENZYL METHOXY-5' INDOLYL-3')-3 PYRROLIDINES



a) (N'-benzyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-benzyl
pyrrolidine 3968 CT (ClH)

R = CH₂C₆H₅ C₂₇H₂₈ON₂ PM = 396

(N'-benzyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-benzyl
succinimide

PM = 424 0,024 mol. 9 g

Hydruure de lithium-aluminium

2,5g

Ether anhydre

200 cm

L'hydruure est pesé dans l'éther puis l'imide est ajouté sans être entièrement dissous dans ce qui reste de solvant. Chauffer 24 heures à reflux avec agitation. Traitement habituel. On obtient une partie basique huileuse qui pèse 8 g. Celle-ci redissoute dans l'éther anhydre est traitée par l'acide chlorhydrique gazeux et fournit 8 g de chlorhydrate brut. Recristalliser dans l'alcool et l'éther. Produit blanc hygroscopique. F = 143 Rendement 7,2 g soit 80 %.

Analyse : C₂₇H₂₉ON₂Cl = 432,5 Calc. % ; C 74,91 H 6,71
Tr. : 74,65 7,00

b) (N'-benzyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 pyrrolidine 3975 CT (ClH)

R = H C₂₀H₂₂ON PM = 306

(N'-benzyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-benzyl
pyrrolidine chlorhydrate

PM = 432,5 0,009mol. 4 g

Charbon palladié à 5 %

0,3g

Alcool absolu

150 cm

Hydrogène nécessaire

200 cm

La débenzylation est conduite comme les précédentes à une température de 55° et à la pression ordinaire. La réduction est très lente. Après six heures d'agitation 190 cm³ d'hydrogène sont absorbés. La solution abandonne après filtration et évaporation, un produit solide mais très

hygroscopique. Il est repris plusieurs fois par l'alcool et réévaporé pour éliminer l'eau, puis il est mis à sécher dans le vide sur anhydride phosphorique. Recrystalliser dans l'alcool isopropylique. F = 209°. Rendement 2 g soit 60 %.

Analyse : $C_{20}H_{23}ON_2Cl = 342,5$ Calc. % : C 70,07 H 6,71
Tr. : 69,85 6,92

c) (N'-benzyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-méthyl
pyrrolidine 4044 CT (ClH)

R = CH_3 $C_{21}H_{24}ON_2$ PM = 320

(N'-benzyl méthoxy-5' indolyl-3')-3

N-méthyl succinimide	PM = 348	0,02 mol.	7,3 g
Hydrure de lithium-aluminium			2 g
Ether anhydre			150 cm ³

L'hydrure est pesé avec le minimum d'éther. Verser goutte à goutte l'imide dissous dans les 150 cm³ d'éther. Après 36 heures de chauffage à reflux, on détruit le complexe avec une solution de tartrate. Traiter selon la méthode habituelle. Il reste finalement 5,7 g d'huile soit 85 %. Reprendre par l'éther anhydre, éliminer l'insoluble. Précipiter le chlorhydrate par addition d'une solution d'éther chlorhydrique fraîchement préparée. Il se forme un précipité floconneux important mais très hygroscopique. Essorer et mettre à sécher rapidement. Recrystalliser dans l'alcool additionné d'éther. Une fois sec, le produit n'est plus que légèrement hygroscopique. Produit blanc. F = 145°. Rendement 4,5 g soit 56 %.

Analyse : $C_{21}H_{25}ON_2Cl = 356,5$ Calc. % : C 70,68 H 7,04
70,50 7,12

d) (N'-benzyl méthoxy-5' indolyl-3')-3
N-éthyl pyrrolidine 4044 CT (ClH)

R = C_2H_5 $C_{22}H_{26}ON_2$ PM = 334

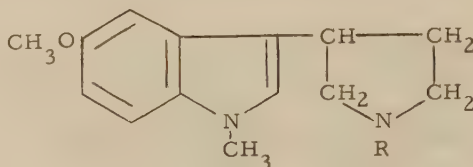
(N'-benzyl méthoxy-5' indolyl-3')-3

N-éthyl succinimide	PM = 362	0,01 mol.	3,3 g
Hydrure de lithium-aluminium			1 g
Ether anhydre			150 cm ³

Chauffer à reflux 36 heures. Traitement identique au précédent. Rendement en base huileuse 2,4 g soit 80 %. Le chlorhydrate, isolé reste coloré. Il cristallise très mal et, par addition d'éther dans la solution alcoolique, il précipite plus ou moins pâteux. Reste très hygroscopique, même après avoir été séché très longtemps. F = 130°. Rendement 2 g soit 50 %.

Analyse : $C_{22}H_{27}ON_2Cl = 370,5$ Calc. % : C 71,25 H 7,29
Tr. : 71,05 7,30

F - (N'-METHYL METHOXY-5' INDOLYL-3')-3 PYRROLIDINES



Ces pyrrolidines sont préparées selon les méthodes précédemment utilisées. D'une manière générale, la réduction dans l'éther semblerait plus complète que dans le tétrahydrofurane où les rendements sont légèrement inférieurs. Mais les temps d'ébullition ont été augmentés de 48 h. à 3 jours.

a) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3
N-benzyl pyrrolidine 4049 CT

R = CH₂C₆H₅ C₂₁H₂₄ON₂ PM = 320

(N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3

N-benzyl succinimide	PM = 348	0,03 mol.	10 g
Hydruure de lithium-aluminium			3 g
Ether anhydre			300 cm ³

L'hydruure est pesé dans la moitié de la quantité d'éther puis porté à l'ébullition à reflux avec agitation pendant deux heures. On refroidit alors et ajoute par petites portions l'imide qui ne s'est pas entièrement dissous dans l'autre moitié de l'éther. La réaction est assez vive. Puis porter de nouveau à l'ébullition à reflux pendant 48 heures et traiter finalement selon la méthode habituelle. Le chlorhydrate se fait bien, il est peu hygroscopique. Recrystalliser deux fois dans l'alcool isopropylique. Produit blanc. F = 168°. Rendement 8 g soit 76 %.

Analyse : C₂₁H₂₅ON₂Cl = 356,5 Calc. % : C 70,68 H 7,01
Tr. : 70,53 7,25

b) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 pyrrolidine 4046 CT

R = H C₁₄H₁₈ON₂ PM = 230

(N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3

N-benzyl pyrrolidine(chlorhydrate) PM = 356,5	2 g
Charbon palladié à 5 %	0,4g
Alcool	100 cm ³
Hydrogène nécessaire	125 cm ³

La débenzylation est conduite d'une manière identique aux précédentes. Le chlorhydrate obtenu est blanc, peu hygroscopique et recrystallise

dans l'alcool et l'éther. F = 183°. Rendement 1 g soit 66 %.

Analyse : $C_{14}H_{19}ON_2Cl = 266,5$ Calc. % : C 63,02 H 7,15
Tr. : 62,80 7,34

c) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3
N-méthyl pyrrolidine 4047 CT

R = CH_3 $C_{15}H_{20}ON_2$ PM = 244

(N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3
N-méthyl succinimide PM = 272 8 g
Hydrure de lithium-aluminium 3 g
Ether anhydre 300 cm³

La méthode de préparation est identique à celle du dérivé N-benzylé
Le chlorhydrate est blanc mais très hygroscopique. Il est recristallisé
dans l'alcool et l'éther. Il faut le conserver dans un dessiccateur. Il
garde des traces d'eau difficiles à éliminer et se décompose quand on le
chauffe trop longtemps dans le vide. F = 144°. Rendement 4,5 g soit 52 %.

Analyse : $C_{15}H_{21}ON_2Cl = 280,5$ Calc. % : C 64,17 H 7,49
Tr. : 63,71 7,92

d) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3
N-éthyl pyrrolidine 4048 CT

R = C_2H_5 $C_{16}H_{22}ON_2$ PM = 258

(N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3
N-éthyl succinimide PM = 286 6,5 g
Hydrure de lithium-aluminium 2,5 g
Ether anhydre 200 cm³

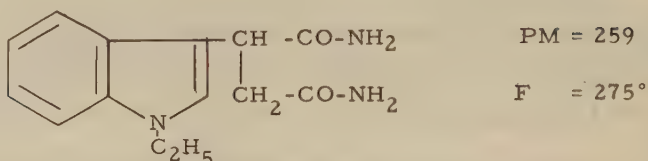
La méthode de préparation est identique à la précédente. Mêmes
difficultés pour isoler le chlorhydrate hygroscopique. Le mieux est de le
laisser cristalliser lentement à la glacière dans l'alcool isopropylique,
toute addition d'éther le faisant précipiter en huile. F = 150°. Rendement
5 g soit 75 %.

Analyse : $C_{16}H_{23}ON_2Cl + 1/2 H_2O = 294,5 + 9$

Calc. % : C 63,59 H 7,91
Tr. : 63,25 8,00

VII - DIAMIDES

a) Diamide N-éthyl indolyl-3 succinique



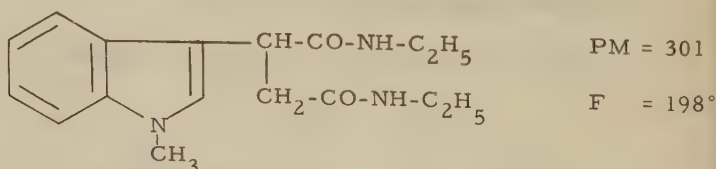
Diester éthylique de l'acide N-éthyl indolyl-3
succinique

Solution méthylique saturée d'ammoniac PM = 317 0,03 mol. 10 g
100 cm

La solution saturée d'ammoniac est préparée directement dans le tube scellé, avant fermeture, sur la solution même du diester dans l'alcool méthylique. Elle est faite à la température du laboratoire ; en effet, si la saturation est faite en refroidissant par un mélange réfrigérant, la suppression qui en résulte augmente les risques d'éclatement du tube sans améliorer pour autant les rendements de la réaction. Le tube scellé est porté à 160° pendant 24 heures. Après refroidissement, il contient un produit blanc cristallisé ; l'essorer et le laver à l'alcool méthylique. Le seul solvant qui permet de le recristalliser est l'acide acétique. F = 275°. Rendement 6,1 g soit 75 %.

Analyse : $C_{14}H_{12}O_2N_3$ = 259 Calc. % : C 64,84 H 6,61 N 16,21
Tr. : 64,98 6,88 16,25

b) Di(éthylamide) N-méthyl indolyl-3 succinique



Diester éthylique de l'acide N-méthyl indolyl-3
succinique

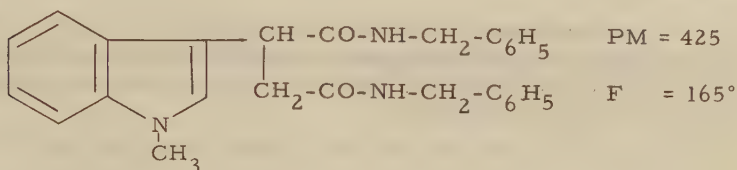
Ethylamine anhydre PM = 303 0,015 mol. 5 g
Alcool méthylique PM = 44 4 g
100 cm

Le mode de préparation est identique au précédent, mais on ajoute directement à froid la monoéthyl amine anhydre dans l'alcool. Le produit

est cristallisé dans le tube après chauffage. Essorer. Recrystalliser dans l'alcool éthylique. Cristaux blancs cotonneux. F = 198°. Rendement 3,5 g soit 70 %.

Analyse : $C_{17}H_{23}O_2N_3 = 301$ Calc. % : C 67,77 H 7,64 N 13,95
Tr. : 67,81 7,62 13,90

c) Di(benzylamide) N-méthyl indolyl-3 succinique



Diester éthylique de l'acide N-méthyl indolyl-3

succinique	PM = 303 0,016mol.	5 g
Benzylamine	PM = 107 0,08 mol.	8 g
Alcool méthylique		100 cm ³

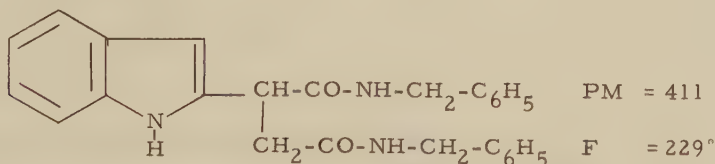
Le mode de préparation est identique au précédent. Le produit est recrystallisé soit dans l'alcool, soit dans l'acide acétique. F = 165°. Rendement 5 g soit 70 %.

Analyse : $C_{27}H_{27}O_2N_3 = 425$ Calc. % : C 76,23 H 6,35
Tr. : 76,03 6,27

Remarque -

Ce produit a également été isolé au cours de la préparation de l'imide correspondant, le point de fusion des corps mélangés n'accuse aucune dépression.

d) Di(benzylamide) indolyl-2 succinique



Diester éthylique de l'acide indolyl-2

succinique	PM = 289 0,017 mol.	5 g
Benzylamine	PM = 107 0,08 mol.	8 g
Eau		50 cm ³

Ce produit a été isolé lors des tentatives de préparation des benzyl-imides de l'acide indolyl-2 succinique. La technique de préparation a donc été la même que celle des préparations classiques des imides succiniques, c'est-à-dire chauffage direct vers 200° du sel d'amine préalablement formé par évaporation de l'eau. Le produit est peu soluble dans l'alcool méthylique. Il est recristallisé dans l'acide acétique. Produit blanc. $F = 227^{\circ}$. Rendement 4,5 g soit 64 %.

Analyse : $C_{26}H_{25}O_2N_2 = 411$ Calc. % : C 75,91 H 6,08
Tr. : 76,05 6,38

Remarque -

Le diphénylamide indolyl-2 succinique a été isolé au cours de la préparation du diester éthylique de l'acide indolyl-2 succinique. $F = 235^{\circ}$. Un ester amide a également été isolé au cours de cette préparation. $F = 160^{\circ}$ (cf. page et page 80)

- - o o O o o - -

VIII - DIOLS

Les dialcools sont obtenus par réduction des esters à l'aide du borohydrure de lithium.

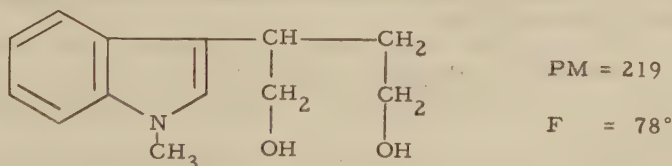
Préparation de la solution de borohydrure de lithium (20)

Borohydrure de potassium	PM = 54	0,5 mol.	27 g
Tétrahydrofuranne anhydre			300 cm ³
Chlorure de lithium sec	PM = 42,5	0,65 mol.	28 g

Le chlorure de lithium finement broyé est mis à sécher la veille dans un dessiccateur en présence d'anhydride phosphorique.

On place dans un ballon, sous agitation, le borohydrure dans le tétrahydrofuranne. En refroidissant extérieurement pour maintenir la température à 20°, on ajoute le chlorure de lithium. L'agitation est poursuivie pendant une dizaine d'heures. Laisser reposer, puis décantier la solution. Elle contient 1,23 molécule de borohydrure de lithium par litre (dosage du volume d'hydrogène dégagé):

a) (N'-méthyl indolyl-3')-2 butanediol-1,4



Diester éthylique de l'acide (N'-méthyl indolyl-3')-2

succinique PM = 303 0,05mol. 15 g

Solution de borohydrure de lithium)

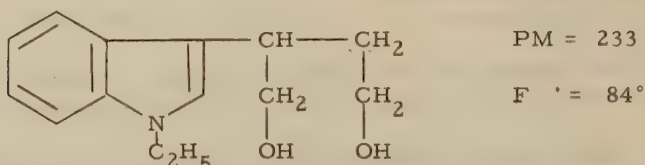
(1,23 mol/litre) 100 cm³.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, à l'aide d'une ampoule à brome, ajouter avec précaution à la solution de borohydrure le diester dissous dans du tétrahydrofuranne. La température monte d'elle-même

Jusqu'à l'ébullition de la solution, qui se trouve rapidement décolorée. Maintenir le reflux pendant 4 heures. Décanter la solution refroidie. Ajouter trois fois son volume d'eau : il se produit un léger dégagement gazeux tandis que l'excès d'hydruure se décompose. Acidifier avec précaution. Transvaser dans un décanteur et extraire à l'éther la solution trouble où se sépare un produit plus ou moins solide. Sécher puis chasser l'éther au bain-marie sous un léger vide. L'huile obtenue qui est formée du diol se prend lentement en masse. Ajouter un peu d'eau et bien mélanger. Le produit cristallise entièrement. Il recristallise dans le benzène. Beaux cristaux blancs en aiguilles. $F = 78^\circ$. Rendement 8,8 g soit 80 %.

Analyse : $C_{13}H_{17}O_2N$ = 219 Calc. % : C 71,23 H 7,76
Tr. : 71,32 7,72

b) (N'-éthyl indolyl-3')-2 butanediol-1,4



Diester éthylique de l'acide (N'-éthyl indolyl-3')-2
succinique

PM = 317 15 g
100 cm³

Solution de borohydrure de lithium(1,23 mol/litre)

La méthode de préparation est identique à la précédente. Le diol est recristallisé également dans le benzène après s'être pris en masse en présence d'un peu d'eau. Il est blanc mais jaunit à la longue. $F = 84^\circ$. Rendement 7,8 g soit 71 %.

Analyse : $C_{14}H_{19}O_2N_2$ = 233 Calc. % : C 72,10 H 8,15
Tr. : 72,4 8,06

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre I

Partie Expérimentale

- 1 - O. DIELS et K. ALDER Ann. Chem., 1931, 490, 277
- 2 - R. W. JACKSON et R. H. MANSKE Canad. J. Research., 1935, 13B, 70
- 3 - W. E. NOLAND et C. F. HAMMER J. org. Chem., 1958, 23, 320
- 4 - Synthèses Organiques, 1ère édition, Masson & Cie, Paris, 1949, Vol. II, Vol. II, p. 9
- 5 - T. M. PATRICK J. org. Chem., 1952, 1009
- 6 - R. P. LINSTED et M. WHALLEY J. chem. Soc., 1952, 4, 4844
- 7 - L. GATTERMAN, Manuel Pratique de Chimie Organique, 28ème édition, Payot, Paris, 1947, p. 208
- 8 - A. I. VOGEL, Practical Organic Chemistry, 3ème édition, Longmans, Londres, 1959, p. 325
- 9 - HOLLMANN J. phys. Chem., 1939, 43, 131
- 0 - Synthèses Organiques, 1ère édition, Masson & Cie, Paris, 1935, Vol. I, p. 76
- 1 - HIRST et MACBETH J. chem. Soc., 1922, 121, 2175
- 2 - S. RUHMANN et A. S. HEMMY J. chem. Soc., 1897, 71, 333
- 3 - MOSCHELLES et CORNELIUS Ber., 1888, 21, 2605
- 4 - A. J. ROE et J. A. MONTGOMERY J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 910
- 5 - W. V. MILLER Ber., 1898, 31, 2709
- 6 - Y. G. PERRON et W. F. MINOR J. org. Chem., 1959, 1165
- 7 - M. RENSEN Bull. soc. chim. Belge, 1959, 68, 258
- 8 - H. R. SNYDER et E. L. ELIE J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 663
- 9 - R. F. NYSTROM et Coll., J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3245
- 0 - R. PAUL et N. JOSEPH Bull. Soc. chim., 1953, 758.



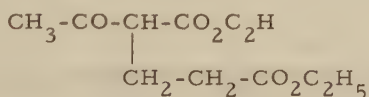
CHAPITRE II

Partie expérimentale

ACIDES HOMOLOGUES DE L'ACIDE INDOLYL SUCCINIQUE ET DERIVES CORRESPONDANTS

I - ACIDES INDOLYL GLUTARIQUES N-SUBSTITUES

A - ACETYL-2 GLUTARATE D'ETHYLE (1)



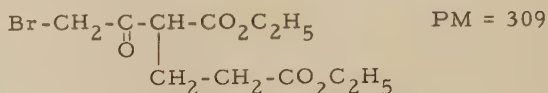
Acétylacétate d'éthyle	PM = 130	3 mol.	390 g
Potasse dans 5 cm ³ d'alcool méthylique	.		1 g
Acrylate d'éthyle	PM = 100	3 mol.	300 g

Chauffer l'acétylacétate d'éthyle à 100°, dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre. Ajouter la potasse, puis, par l'ampoule à brome, l'acrylate d'éthyle. La température s'élève. La maintenir à 110° en réglant l'écoulement de l'acrylate et diminuer ou même arrêter le chauffage. Cette addition dure environ 3 heures. Ensuite, poursuivre l'agitation en chauffant entre 80 et 90° pendant 1 à 2 heures. Laisser reposer une nuit. Ajouter un

Volume égal d'éther. Verser dans un décanteur. Agiter avec un peu d'acide acétique pour neutraliser la potasse. Puis laver avec une solution de bicarbonate, enfin à l'eau. Sécher et chasser l'éther. Distiller. $Eb_{14} = 162-265^{\circ}$. Rendement 475 g ; 70 %.

Analyse : $C_{11}H_{18}O_5 = 230$ Calc. % : C 57,89 H 7,83
Tr. : 57,60 8,06

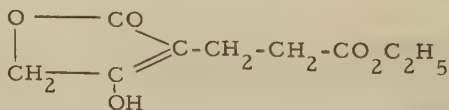
B - (BROMACETYL)-2 GLUTARATE D'ETHYLE (2)



Acétyl-2 glutarate d'éthyle	PM = 230	1 mol.	230 g
Brome	PM = 160	1 mol.	160 g
Ether anhydre			350 cm ³

L'opération est faite dans un ballon de trois litres monté avec un agitateur mécanique, une ampoule à brome, un réfrigérant et un thermomètre. Introduire l'acétyl-2 glutarate d'éthyle dissous dans l'éther. Refroidir extérieurement par un bain de glace et mettre le moteur en marche. Quand la température atteint 5° , commencer à ajouter le brome goutte à goutte de manière à ce que la décoloration soit rapide et que la température reste stable. L'addition totale demande environ 3 heures. Laisser au repos une nuit à la température du laboratoire. Le lendemain, laver plusieurs fois à l'eau jusqu'à neutralité. Si la solution est fortement colorée, laver avec du thiosulfate. Sécher l'éther puis l'évaporer sous vide sans dépasser 35 à 40° . Il reste une huile plus ou moins colorée qui sera utilisée telle quelle. Rendement 306 g soit 99 %.

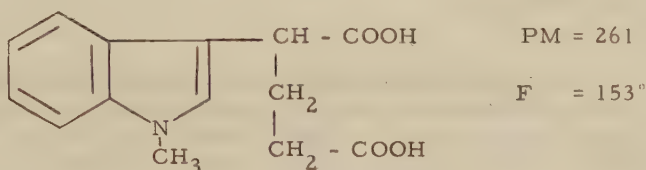
C - ESTER ETHYLIQUE DE L'ACIDE TETRONIQUE α -PROPIONIQUE



Par distillation ou chauffage prolongé le bromoester cétonique précédent se cyclise en dérivé tétronique. C'est un produit blanc qui recristallise bien dans le benzène, $F = 78^{\circ}$. (3)

Analyse : $C_9H_{12}O_5 = 200$ Calc. % : C 54,00 H 6,00
Tr. : 54,23 6,26

D - ACIDE (N'-METHYL INDOLYL-3')-2 GLUTARIQUE 4003 CT



a) Diester éthylique de l'acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique 4000 CT

Eb_{0,1} = 185-190° PM = 317

Bromacétyl-2 glutarate d'éthyle	PM = 309	2/10 mol.	0,2 mol.	62 g
Méthylaniline	PM = 107	4/10 mol.	0,4 mol.	43 g

Mélanger les deux produits. L'ensemble prend très vite une teinte marron très foncé. Il n'y a qu'un très léger échauffement et le bromhydrate d'aniline est long à précipiter même en amorçant avec des cristaux obtenus dans un peu d'éther. On laisse à la température ambiante pendant 24 heures. Essorer le bromhydrate, le laver à l'éther. Son poids sec indique que la condensation se fait avec 85 % de rendement. Après lavage à l'eau de la solution éthérée des produits de condensation, on sèche et évapore le solvant organique. Il reste une huile pesant 70 g qui est cyclisée.

Huile précédente	65 g
Chlorure de zinc anhydre	35 g
Alcool absolu	100 cm ³

L'ensemble de ces produits bien mélangés est chauffé à reflux pendant une quinzaine d'heures. Tout le chlorure de zinc entre en solution. Evaporer l'alcool. Reprendre la masse huileuse par l'acide chlorhydrique 4N et l'éther. Il y a peu de résines mais les deux liquides se décantent lentement. Traiter comme les cyclisations précédentes. Sécher puis évaporer le solvant organique ; l'huile qui reste est distillée au grand vide. Il y a une petite portion de tête puis le produit passe sous forme d'une huile épaisse et colorée. Eb_{0,1} = 185-189 . Rendement 40 g soit 64 %.

Analyse : C₁₈H₂₃O₄N = 317 Calc. % : C 68,14 H 7,26
Tr. : 67,86 7,29

Remarque -

Cette préparation peut être faite sur 4 fois les quantités indiquées avec un rendement identique. Il ne faut cependant pas distiller plus de 60 g de diester à la fois, le produit se décomposant par un chauffage prolongé.

b) Acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique 4003 CT

PM = 261 F = 153°

Diester éthylique précédent	PM = 317	0,1 mol.	30 g
Potasse	PM = 56	2x3x0,2 mol.	34 cm ³
Alcool méthylique			100 cm ³
Eau			20 cm ³

Le diester qui est soluble dans l'alcool méthylique est chauffé à reflux avec la solution de potasse pendant une nuit. Evaporer l'alcool. Le résidu solide est repris par l'eau. Extraire à l'éther l'insaponifiable qui rendait la solution aqueuse un peu trouble. Acidifier par de l'acide chlorhydrique 4 N. L'acide précipite ; l'essorer et le laver à l'eau. Recristalliser dans l'alcool méthylique. Produit blanc. F = 153°. Rendement 22 g soit 89 %.

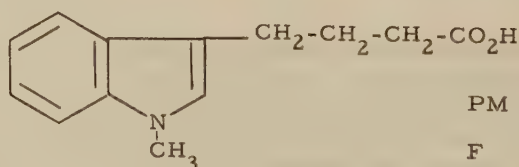
Analyse : $C_{14}H_{15}O_4N = 261$ Calc. % : C 64,37 H 65,75
Tr. : 64,19 5,88

Remarques -

- 1 - Si on acidifie trop vite ou à un pH très acide, le produit précipite en huile ;
- 2 - Si on acidifie trop peu (pH 6 ou 5) on précipite un monosel de potassium F = 185°.

Analyse : $C_{14}H_{14}O_4NK = 299$ Calc. % : C 56,19 H 5,62
Tr. : 56,70 5,53

E - ACIDE (N'-METHYL INDOLYL-3')-4 BUTYRIQUE 4039 CT



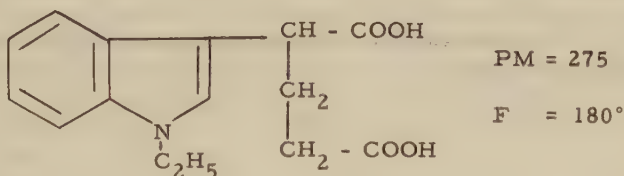
PM = 217

F = 102°

Chauffer progressivement 4 g d'acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique au bain métallique au-dessus de son point de fusion. Il se décarboxyle rapidement. Attendre la fin du dégagement gazeux. Refroidir. Reprendre le résidu à chaud par l'alcool éthylique. Porter quelques minutes à l'ébullition avec du noir végétal, filtrer. Concentrer le solvant, ajouter de l'eau jusqu'à ce que le produit précipite. Recristalliser dans 25 cm³ d'alcool éthylique et 75 cm³ d'eau. Cristaux légèrement colorés. F = 101-102° (Litt. (4) F = 103°). Rendement 2,4 g soit 72 %.

Analyse : $C_{13}H_{15}O_2N = 217$ Calc. % : C 71,89 H 6,91
Tr. : 72,08 7,09

F - ACIDE (N'-ETHYL INDOLYL-3')-2 GLUTARIQUE 4002 CT



a) Diester éthylique de l'acide (N'-éthyl indolyl-3')-2 glutarique 4001 CT

PM = 331

Bromacétyl-2 glutarate d'éthyle	PM = 309	0,2 mol.	62 g
Ethylaniline	PM = 121	0,4 mol.	48,4 g

Le mode opératoire est identique à celui de la préparation de l'acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique.

La température lors de la réaction de condensation ne s'élève que légèrement. Le rendement est de 80 % d'après le poids du bromhydrate séparé. On obtient 40 g d'huile brute qui est cyclisée directement sans distillation par :

Alcool	100 cm ³
Chlorure de zinc	20 g

et selon la méthode habituelle. L'huile finale est distillée. $Eb_{0,1} = 182-183^\circ$
Rendement 29,8 g soit 43 %.

Analyse : $C_{19}H_{25}O_4N$ = 331 Calc. % : C 68,88 H 7,55
Tr. : 68,51 7,65

On peut également faire cette préparation sur des quantités plus importantes.

b) Acide (N'-éthyl indolyl-3')-2 glutarique 4002 CT

PM = 275 F = 156°

Diester éthylique précédent	PM = 331	0,05 mol.	16,5 g
Potasse	PM = 56	0,05 mol.	16 g
Alcool méthylique à 80 %			50 cm ³

La saponification est effectuée selon la technique habituelle. La teneur de l'acide (N'-éthyl indolyl-3')-2 glutarique, à précipiter en huile est encore plus grande que celle de l'acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique. L'acide est recristallisé dans l'eau. Produit blanc. F = 156-157°. Rendement 11 g soit 80 %.

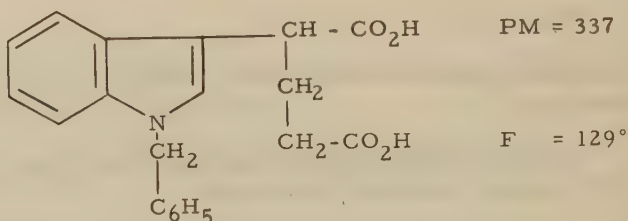
Analyse : $C_{15}H_{17}O_4N = 275$ Calc. % : C 65,45 H 5,90
Tr. : 65,69 6,35

Remarque -

On peut également isoler un monosel de potassium aux environs de pH 6. F = 180°.

Analyse : $C_{15}H_{10}O_4NK = 313$ Calc. % : C 57,51 H 5,11
Tr. : 58,13 5,90

G - ACIDE (N'-BENZYL INDOLYL-3')-2 GLUTARIQUE 4154 CT



a) Diester éthylique de l'acide (N'-benzyl indolyl-3')-2 glutarique 4153 CT

PM = 393 Eb_{0,1} = 230-240°

(Bromacétyl)-2 glutarate d'éthyle	PM = 309	11 mol.	309 g
Benzylaniline	PM = 183	22 mol.	366 g

La condensation s'effectue par simple mélange des deux produits et suivant le mode opératoire précédemment décrit. Le poids de bromhydrate indique un rendement de 90 %. On obtient environ 400 g d'huile qui est mise à cycliser avec la moitié de son poids de chlorure de zinc. Il reste après traitement : 178 g de produit brut qui est distillé. Eb_{0,1} = 230-240°. Rendement 112 g soit 60 %.

Analyse : $C_{24}H_{27}O_4N = 393$ Calc. % : C 73,26 H 6,92
Tr. : 73,37 6,82

b) Acide (N'-benzyl indolyl-3')-2 glutarique 4154 CT

PM = 337 F = 129°

Diester éthylique	PM = 393	0,33 mol.	100 g
Potasse	PM = 56	0,33x2x3 mol.	100 g
Alcool méthylique à 70 %			250 cm ³

La saponification est faite comme d'habitude. Le monosel de potassium

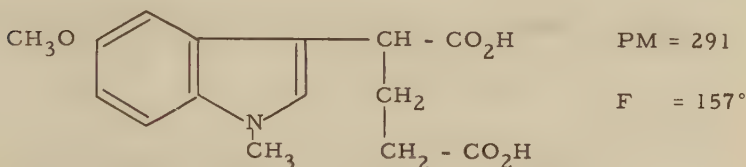
est insoluble dans l'eau et précipite vers pH 6. C'est un produit bien cristallisé, qui fond à 237° et recristallise dans l'eau.

A pH 3, l'acide précipite en huile. Toutes les tentatives pour faire cristalliser ce produit ayant échoué, on l'extrait à l'acétate d'éthyle et évapore le solvant. L'huile résiduelle mise dans un dessiccateur est cristallisée, au bout de 24 heures. On peut recristalliser ce produit dans un mélange hydroalcoolique. Mais il conserve sa tendance à "tomber" en huile. F = 129. Rendement 72 g soit 82 %.

Analyse : $C_{20}H_{19}O_4N = 337$ Calc. % : C 71,20 H 5,68
Tr. : 71,11 5,78

H - ACIDE (N'-METHYL METHOXY-5' INDOLYL-3')-2

GLUTARIQUE 4151 CT



a) Diester éthylique de l'acide (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-2 glutarique 4552 CT

PM = 347 Eb_{0,1} = 190-200°

Bromacétyl-2 glutarate d'éthyle	PM = 309 0,33 mol.	100 g
paMéthoxy N-méthylaniline	PM = 137 0,66 mol.	92 g

Faire fondre au bain-marie la méthoxyaniline, puis mélanger les deux produits. A cette température, la réaction de condensation dégage une quantité importante de chaleur qui oblige à refroidir le ballon sous un courant d'eau. Laisser au repos une nuit. Le lendemain reprendre la masse cristalline au benzène. Essorer le bromhydrate qui, sec, pèse 62 g, ce qui correspond à 86 % de rendement pour la condensation. Après évaporation du benzène, il reste 118 g d'huile qui est cyclisée par ébullition à reflux dans l'alcool pendant une nuit et en présence de 60 g de chlorure de zinc anhydre. Après traitement habituel, le diester éthylique est distillé. Eb_{0,1} = 190-200° Rendement 54 g soit 45 %.

Analyse : $C_{19}H_{25}O_5N = 347$ Calc. % : C 65,71 H 7,21
Tr. : 65,81 7,29

b) Acide (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-2 glutarique 4151 CT

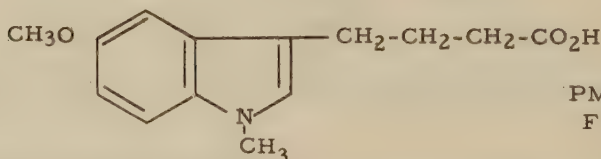
PM = 291

Diester éthylique	PM = 347	0,1 mol.	35 g
Potasse	PM = 56	0,1 x 2 x 3 mol.	34 g
Alcool méthylique			100 cm ³
à 80 %			

Saponifier et traiter comme les autres esters. L'acide indolique précipite en huile foncée. Faire une petite amorce en dissolvant un peu de cette huile à chaud dans l'eau puis l'y faire cristalliser en refroidissant. Ajouter cette amorce à l'huile précipitée et abandonner une nuit à la glacière. Le produit se prend en masse. Recristalliser dans l'eau avec 10 % d'alcool. F = 157°. Rendement 23 g soit 80 %.

Analyse: = C₁₅H₁₇O₅N = 291 Calc. % : C 61,85 H 5,88
Tr. : 62,00 5,88

I - ACIDE (N'-METHYL METHOXY-5' INDOLYL-3')-3 BUTYRIQUE 4405 C



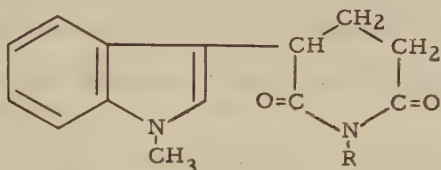
Chauffer l'acide glutarique précédent au bain métallique jusqu'à fin du dégagement gazeux ce qui demande environ trois quarts d'heure. Au cours du refroidissement, reprendre par le méthanol. Recristalliser deux fois : paillettes beiges, puis blanches. F = 119-120°.

Analyse : C₁₄H₁₇O₃N = 247 Calc. % : C 67,99 H 6,93
Tr. : 68,20 7,06

II - GLUTARIMIDES

Les méthodes de préparations sont identiques à celles utilisées pour la synthèse des indolylsuccinimides.

A - (N'-METHYL INDOLYL-3')-3 GLUTARIMIDES



a) (N'-méthyl indolyl-3')- 3 glutarimide 4032 CT

R = H PM = 242

Acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique PM = 261

Ammoniaque

5 g

50 cm³

Chauffer 2 heures à 180°. Reprendre l'huile à l'alcool. Chauffer 1/4 d'heure à reflux avec du noir. Filtrer. Laisser cristalliser. Cristaux très blancs. F = 198°. Rendement 3,2 g soit 70 %.

Analyse : C₁₄H₁₄O₂N₂ = 242 Calc. % : C 69,42 H 5,79
Tr. : 69,74 5,96

Le picrate se forme bien dans l'alcool absolu. C'est un produit cristallisé rouge orangé.

Analyse : C₂₀H₁₆O₉N₅ = 242 Calc. % : C 51,06 H 3,40
Tr. : 51,13 3,15

b) (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-méthyl glutarimide 4053 CT

R = CH₃

PM = 256

Acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique PM = 261
Méthylamine en solution aqueuse à 33 %

5 g
50 cm³

En suivant le mode opératoire précédent : chauffer 2 heures à 180°. Recristalliser dans l'alcool. F = 158°. Rendement 3 g soit 60 %.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2N_2 = 256$ Calc. % : C 70,31 H 6,25
Tr. : 70,04 6,40

c) (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-éthyl glutarimide 4053 bis

R = C_2H_5 PM = 498

Acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique PM = 261
Ethylamine solution aqueuse à 33 %

5 g
50 cm³

Chauffer 2 heures à 180°. L'huile résiduelle ne cristallise pas dans l'alcool éthylique ou méthylique. On transforme la totalité du produit en picrate. Produit rouge recristallisé dans l'éthanol. F = 130°.

Analyse : $C_{22}H_{20}O_9N_5 = 498$ Calc. % : C 53,01 H 4,01
Tr. : 52,94 4,24

La chromatographie du picrate laisse un produit huileux qui ne donne par cristallisation dans l'alcool isopropylique, que très peu de produit solide. F = 70°.

Analyse : $C_{16}H_{18}O_2N_2 = 270$ Calc. % : C 71,11 H 6,66
Tr. : 70,90 6,75

d) (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzyl glutarimide 4034 CT

R = $CH_2C_6H_5$ PM = 332

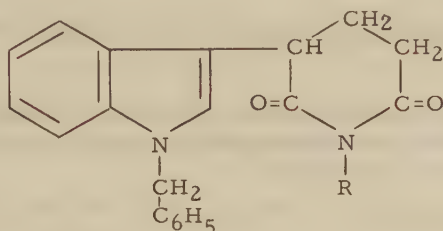
Acide (N'-méthyl indolyl-3')-2 glutarique PM = 261
Benzylamine PM = 107
Eau

5 g
4,4 g
50 cm³

Mélanger les trois produits. Tout se dissout en chauffant un peu. Evaporer l'eau et porter la température à 210-220°, pendant 3 heures. Dissoudre l'huile obtenue dans l'alcool éthylique en présence de noir. Porter à reflux pendant quinze minutes. Filtrer. L'imide cristallise à la glacière. F = 186°. Rendement 6,7 g soit 97 %.

Analyse : $C_{21}H_{20}O_2N_2 = 332$ Calc. % : C 75,90 H 6,02
Tr. : 75,92 6,28

B - (N'-BENZYL INDOLYL-3')-3 GLUTARIMIDES



a) (N'-benzyl indolyl-3')-3 glutarimide

R = H PM = 318

Acide (N'-benzylindolyl-3')-2 glutarique PM = 337
Ammoniaque

6 g
20 cm³

L'acide se dissout dans l'ammoniaque. Evaporer l'eau. Le disel d'ammonium intermédiaire se forme et reste solide jusqu'à 170°, température où il fond. Chauffer ensuite deux heures à 180°. On obtient un produit marron foncé qui est dissous dans l'alcool isopropylique, traité au noir végétal et mis à la glacière. L'imide cristallise très lentement. Recristalliser dans l'alcool éthylique. F = 134°. Rendement 3 g soit 53 %.

Analyse : C₂₀H₁₈O₂N₂ = 318 Calc. % : C 75,45 H 5,70
Tr. : 75,51 6,76

b) (N'-benzyl indolyl-3')-3 N-méthyl glutarimide 4155 CT

R = CH₃ PM = 332

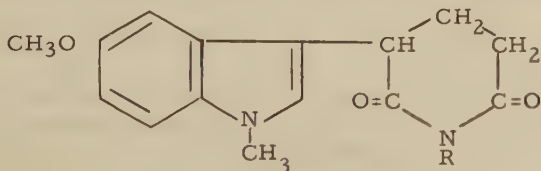
Acide (N'-benzylindolyl-3')-2 glutarique PM = 337
Méthylamine en solution aqueuse à 33 %

10 g
100 cm³

Traiter comme la préparation précédente. On ne remarque pas de sel solide intermédiaire. Chauffer deux heures à 200°. Le produit très foncé est repris à l'alcool absolu. Il cristallise après une nuit de glacière. F = 164°. Rendement 4 g soit 45 %.

Analyse : C₂₁H₂₀O₂N₂ = 332 Calc. % : C 75,88 H 6,07
Tr. : 76,02 6,06

C - (N'-METHYL METHOXY-5' INDOLYL-3')-3 GLUTARIMIDES



a) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 glutarimide

R = H PM = 272

Acide (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-2 glutarique PM = 291
Ammoniaque

5 g
100 cm³

Traiter comme les préparations similaires. Le produit est repris par l'alcool méthylique avec du noir végétal ; il cristallise médiocrement, F = 129°. Rendement 1,5 g soit 30 %.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_3N_2 = 276$ Calc. % : C 66,15 H 5,92
Tr. : 66,30 5,98

b) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-méthyl glutarimide 4128 CT

R = CH₃ PM = 286

Acide (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-2 glutarique PM = 291
Méthylamine en solution aqueuse à 33 %

5 g
80 cm³

Traiter comme l'opération précédente. Le produit recristallise bien dans l'alcool isopropylique. F = 156°. Rendement 2 g soit 40 %.

Analyse : $C_{16}H_{18}O_3N_2 = 286$ Calc. % : C 67,13 H 6,29
Tr. : 67,12 6,46

c) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-éthyl glutarimide

R = C₂H₅ PM = 300

Acide (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-2 glutarique PM = 291
Éthylamine en solution aqueuse à 33 %

5 g
100 cm³

Même méthode que ci-dessus. Recristalliser le produit dans l'alcool méthylique. F = 135°. Rendement 2 g soit 40 %.

Analyse : $C_{17}H_{20}O_3N_2 = 300$ Calc. % : C 67,98 H 6,71
Tr. : 67,56 7,09

d) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-benzyl glutarimide 4127 CT

R = CH₂-C₆H₅ PM = 362

Acide (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-2 glutarique PM = 291
Benzylamine PM = 107
Eau

10 g
8 g
40 cm³

Traitement habituel après avoir chauffé 1 heure à 210°. Recristalliser dans l'alcool éthylique. F = 149°. Rendement 5 g soit 41 %.

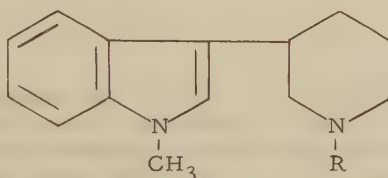
Analyse : $C_{22}H_{22}O_3N_2 = 362$ Calc. % : C 72,91 H 6,12
Tr. : 72,68 6,32

III - PIPERIDINES

Toutes ces pipéridines s'obtiennent à partir des glutarimides correspondants qui sont réduits par l'hydruure de lithium aluminium, dans l'éther. Seul, le glutarimide non substitué à l'azote n'a pu être réduit. On obtient la pipéridine NH en débenzylant, au charbon palladié, la N-benzyl pipéridine (cf. pyrrolidine p. 98).

Tous les chlorhydrates sont très hygroscopiques. Il faut éviter au maximum le contact avec l'humidité de l'air au cours de leur préparation. La meilleure technique consiste à préparer au dernier moment une solution d'éther chlorhydrique et d'y écouler sous agitation la solution de la base dans l'éther anhydre. Essorer aussitôt le chlorhydrate, le laver à l'éther anhydre (2 à 3 fois) et le mettre encore inhibé d'éther, dans un dessiccateur, sur anhydride phosphorique. Après 24 ou 48 heures, le produit est beaucoup moins hygroscopique. On peut tenter de le recristalliser dans un mélange alcool-éther anhydre, mais ici encore il faut prendre de grandes précautions. Il est à remarquer, toutefois, que ces chlorhydrates cristallisent avec une ou une demi molécule d'eau.

A - (N'-METHYL INDOLYL-3')-3 PIPERIDINES



a) (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-méthyl pipéridine 4051 CT

R = CH₃ PM = 228

(N'-méthyl indolyl-3')-3 N-méthyl glutarimide PM = 256

Hydruure de lithium aluminium

Ether anhydre

5 g

1 g

150 cm³

Chauffer à reflux pendant 36 heures. Laisser refroidir. Détruire le complexe avec une solution aqueuse de tartrate double de sodium et de potassium. Décanter, extraire deux fois les eaux mères à l'éther. Sécher sur sulfate de soude et évaporer l'éther. Reprendre l'huile résiduelle (3 g, 66 %) avec de l'éther anhydre. Faire le chlorhydrate selon la technique générale. Rendement sec 2,1 g soit 40 %. Recristallisé dans l'alcool et l'éther F = 22.

Analyse : $C_{15}H_{21}N_2Cl + 1/2 H_2O = 264,5 + 9$
 Calc. % : C 65,81 H 8,04
 Tr. : 66,19 7,47

b) (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzyl pipéridine 4052 CT

R = $CH_2C_6H_5$ PM = 304

(N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzyl glutarimide PM = 332 20 g
 Hydrure de lithium aluminium 4 g
 Ether anhydre 600 cm³

Même technique que pour la méthyl pipéridine précédente. Produit légèrement jaune, recristallisé dans l'alcool et l'éther. F = 130°. Rendement 16,2 g soit 77 %.

Analyse : $C_{21}H_{25}N_2Cl + H_2O = 340,5 + 18$ Calc. % : C 70,29 H 7,5
 Tr. : 70,37 7,1

c) (N'-méthyl indolyl-3')-3 pipéridine 4050 CT

R = H PM = 214

Chlorhydrate de (N'-méthyl indolyl-3')-3 N-benzyl
 pipéridine PM = 340,5 2/100 mol. 6,8 g
 Charbon palladié à 5 % 0,2 g
 Alcool absolu 100 cm³
 Hydrogène nécessaire 448 cm³

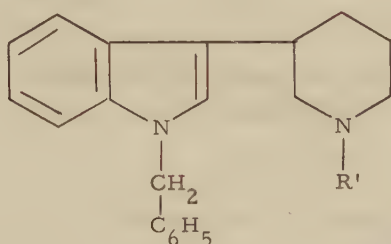
Hydrogéner à la pression ordinaire à une température de 55 à 60°. En 7 heures, la quantité théorique d'hydrogène est pratiquement absorbée (400 cm³). Refroidir. Filtrer le charbon. Evaporer à sec. Reprendre par l'alcool et l'éther pour faire recristalliser. F(instantané) 130°. Rendement 3,2 g soit 65 %.

Analyse : $C_{14}H_{19}N_2Cl + H_2O = 250,5 + 18$ Calc. % C 62,57 H 7,82
 Tr. 62,65 7,25

Remarque -

Le produit étant stable à 100°, on a tenté de le dessécher à cette température dans le vide sur anhydride phosphorique pendant 8 heures. L'analyse est restée inchangée : C % 62,67 H % 7,40.

B - N-BENZYL INDOLYL-3 PIPERIDINE



(N'-benzyl indolyl-3')-3 N-méthyl pipéridine 4167 CT

R = CH₃ PM = 304

(N'-benzyl indolyl-3')-3 N-méthyl glutarimide PM = 332 2,5 g
 Hydrure de lithium aluminium 0,8 g
 Tétrahydrofuranne 100 cm³

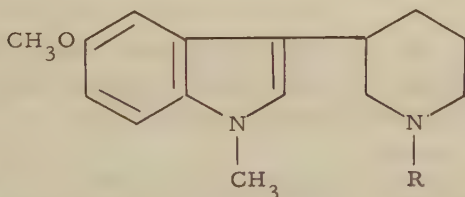
L'imide est soluble à chaud dans le solvant. Traiter comme d'habitude en portant à reflux pendant 24 heures. Le chlorhydrate est blanc mais hygroscopique, recristallisé dans l'alcool et l'éther F = 183°. Rendement 1,5 g soit 60 %.

Analyse : C₂₁H₂₅N₂Cl + H₂O = 339,5 + 18

Calc. % : C 70,39 H 7,54

Tr. : 70,17 7,85

C - (N'-METHYL METHOXY-5' INDOLYL-3')-3 PIPERIDINES



a) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-méthyl pipéridine 4150 CT

R = CH₃ PM = 258

(N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-méthyl glutarimide

PM = 286

Hydrure de lithium aluminium 3 g
 Tétrahydrofuranne 0,5 g
 150 cm³

Traiter comme les autres réductions. Chlorhydrate hygroscopique, recristallisé dans l'alcool et l'éther, F = 137°. Rendement 2 g soit 64 %.

Analyse : $C_{16}H_{23}ON_2Cl + H_2O = 294,5 + 18$

Calc. % : C 61,15 H 8,02
Tr. : 61,29 8,25

b) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-benzyl
pipéridine 4135 CT

R = $CH_2C_6H_5$ PM = 334

(N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-benzyl

glutarimide PM = 362	4 g
Hydrure de lithium aluminium	1 g
Tétrahydrofuranne	150 cm ³

L'imide est très peu soluble dans le solvant, même à chaud. L'introduire sous forme de suspension. Chauffer à reflux 48 heures. Le chlorhydrate est hygroscopique et difficile à cristalliser dans l'alcool et l'éther. F = 165°. Rendement 2 g soit 45 %.

Analyse : $C_{22}H_{27}ON_2Cl + 2 H_2O = 370,5 + 36$

Calc. % : C 65,11 H 7,15
Tr. : 65,41 7,11

c) (N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 pipéridine 4050 CT

R = H PM = 244

(N'-méthyl méthoxy-5' indolyl-3')-3 N-benzyl

pipéridine (chlorhydrate PM = 406,5	4 g
Charbon palladié à 10 %	0,4 g
Alcool à 90°	150 cm ³

Traiter comme les débenzylations des autres benzyl pipéridines. Chlorhydrate hygroscopique. Cristallise avec deux molécules d'eau dans l'alcool à 95 %. F = 110°. Rendement 2,2 g soit 71 %.

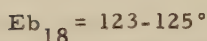
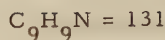
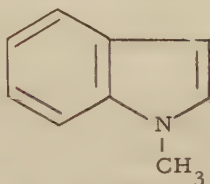
Analyse : $C_{15}H_{21}ON_2Cl + 2 H_2O = 280,5 + 36$

Calc. % : C 56,96 H 7,91
Tr. : 57,03 7,94

IV - PIPERIDINES

(autre synthèse)

A - N-METHYLINDOLE (5)



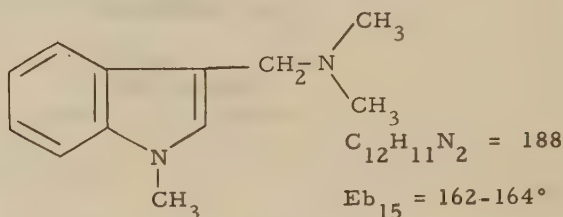
Ammoniac liquide		800	cm ³
Sodium	PM = 23 l, l mol.	25	g
Indole	PM = 117 l mol.	117	g
Ether anhydre		150	cm ³
Iodure de méthyle	PM = 142 l, l mol.	156	g
(dans un volume égal d'ether anhydre)			
Nitrate de fer		0,4	g

Utiliser un ballon d'un litre à 3 tubulures, monté avec un agitateur mécanique et une ampoule à brome. La troisième tubulure peut être garnie d'un tube à chaux sodée, elle servira au dégagement d'ammoniac. Remplir le ballon avec environ 800 cm³ d'ammoniac liquide prend une teinte bleu foncé intense. Ajouter le nitrate de fer, la solution vire au gris noir. A partir de cet instant, introduire les morceaux de sodium l'un après l'autre et ceci dès que la couleur est passée du bleu au noir. Quand tout le sodium est ajouté, verser la solution étherée d'indole en la faisant couler par l'ampoule à brome. Attendre 15 à 20 minutes. Puis ajouter en 2 heures, goutte à goutte la solution d'iodure de méthyle. En fin d'opération, après le départ de l'ammoniac et un certain temps de repos, deux couches apparaissent, une foncée dans le fond du ballon, une jaunâtre au-dessus. Reprendre l'agitation, il se forme un dépôt solide, grisâtre, d'iodure de sodium.

Vérifier sur une prise d'essai si le liquide ne réagit pas trop violemment, avant d'ajouter 200 à 300 cm³ d'eau, puis extraire 4 à 6 fois à l'éther (rajouter de l'eau, s'il se forme une émulsion). Sécher et évaporer

l'éther. Il reste une huile qui pèse 131 g. La distiller au vide de la trompe à eau. $Eb_{18} = 123-125^{\circ}$ (Litt. $Eb_{26} = 133^{\circ}$). Rendement 120 g soit 92 %.

B - N-METHYL DIMETHYLAMINOMETHYL-3 INDOLE (6)

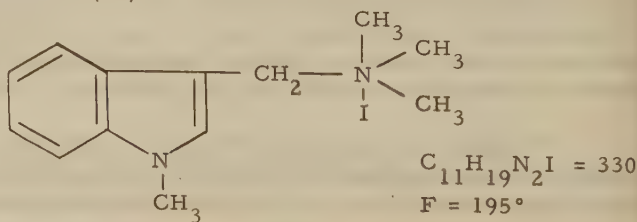


Diméthylamine en solution aqueuse à 40 %	)	90	cm3
Eau	144 cm3 à 25 %)	54	cm3
Acide acétique		160	cm3
Formol à 40 %		60	cm3
N-méthylindole	PM = 131 0,75 mol.	98	g

Dans un ballon de 1 litre muni d'un agitateur mécanique et d'un thermomètre, on introduit la diméthylamine puis l'acide acétique en refroidissant extérieurement avec de la glace. Quand la température est stabilisée à 5° , ajouter le formol, puis toujours vers 5° le méthylindole. Le liquide reste trouble car tout n'est pas soluble. Retirer le bain de glace. La température monte lentement. Vers 20 et 22° , la solution s'éclaircit et la température redescend lentement. Laisser au repos pendant 15 heures. Verser la solution dans un litre de soude à 20 %. Il se forme un trouble et une huile se sépare. L'extraire quatre fois avec 300 cm3 d'éther. Tout ce qui est basique est alors enlevé de cette solution étherée par l'acide chlorhydrique normal, jusqu'à ce qu'une prise d'essai ne donne plus de précipité par addition de soude. Alcaliniser cette solution acide par la soude diluée et extraire à nouveau trois fois avec 150 cm3 d'éther. Laver cette solution à l'eau, la sécher, puis l'évaporer. Il reste une huile brute qui pèse 126 g. La distiller à la trompe à eau. $Eb_{15} = 162-164^{\circ}$ (Litt. $Eb_{0,2} = 94-97^{\circ}$). Rendement 116 g soit 82 %.

Cette base donne dans l'alcool un picrate qui précipite immédiatement. Il recrystallise dans l'alcool. Aiguilles jaunes. $F = 143^{\circ}$ (Litt. $F = 145^{\circ}$).

C - IODOMETHYLATE DU N-METHYL DIMETHYLAMINO METHYL-3 INDOLE (6)



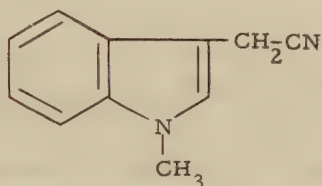
N-méthyl diméthylaminométhyl indole	PM = 188	0,65 mol.	100 g
Alcool absolu			400 cm ³
Iodure de méthyle	PM = 142	0,7 mol.	100 g

Dissoudre la base dans l'alcool et refroidir la solution à 0° à l'aide d'un mélange réfrigérant.

Ajouter l'iodure de méthyle en deux fois. L'ammonium quaternaire cristallise bientôt tandis que la température s'élève jusqu'à 30°. Laisser au repos pendant une à deux heures ou mieux, une nuit. Essorer le produit blanc qui a cristallisé. Le laver avec un peu d'alcool, puis d'éther. Les solutions de lavage sont ajoutées aux eaux-mères. Les mettre à la glacière, une deuxième fraction, d'environ 10 g, cristallise.

Chauffer lentement, le produit se décompose. F (instantané) = 195° (Litt. F = 195°). Rendement total = 171 g soit 98 %.

D - N-METHYLINDOLYL-3 ACETONITRILE (6)



PM = 170
F = 58-59°

Iodométhylate de N-méthyl diméthylamino-méthyl indole	PM = 330	0,25 mol.	83 g
Cyanure de sodium	PM = 49	1,25 mol.	61 g
Eau			610 cm ³

En chauffant légèrement, dissoudre le cyanure de sodium dans l'eau. Ajouter l'iodométhylate par portions successives. Il se dissout lentement. Quand la solution est totale, il y a une légère décoloration puis un trouble apparaît. Chauffer à reflux 5 à 6 heures. Refroidir. Une huile épaisse se dépose. Rincer le réfrigérant à l'éther pour entraîner ce qu'il peut y avoir d'huile ou de cristaux déposés et extraire toute la solution à l'éther. Laver à l'eau, sécher et chasser cet éther qui laisse une huile jaune pesant 39 g soit 90 %. Distiller d'abord à la trompe jusqu'aux premières gouttes qui cristallisent, puis au grand vide.

1° jusqu'à 125°/0,1 passe un produit qui cristallise 4,6 g (chauffer le tube latéral pour éviter son obstruction).

2° de 137 jusqu'à 157°, selon la vitesse de distillation. On a en effet remarqué que le produit passe (de 0,1 à 0,6)

entre 137 et 140°	pour une distillation très lente
de 145 - 148°	pour une goutte toutes les 2 ou 3 secondes
de 155 - 160°	pour une goutte par seconde.

Le rendement en produit distillé est de 22 g (51 %). Il reste environ 10 g de résines non distillables. Le produit se prend peu à peu en masse. Le dissoudre à l'ébullition dans l'éther, ajouter à chaud de la ligroïne (Eb = 80-100°) jusqu'à très léger trouble. Refroidir sans faire précipiter l'huile (ajouter au besoin un peu d'éther) et laisser 12 à 24 heures à la glacière. Essorer le produit cristallisé blanc. Une deuxième fraction est récupérée dans les eaux-mères, F = 58° (Litt. F = 58-59°). Rendement 19,6 g soit 46 %.

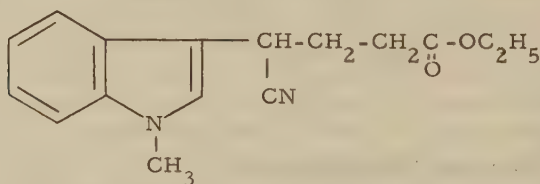
Analyse : $C_{11}H_{10}N_2$ = 170 Calc. % : C 77,62 H 5,92
Tr. : 77,34 5,61

Le rendement total à partir de l'indole est de 33 %. On obtient donc 46 g environ de N-méthyl indolylacétonitrile à partir de 100 g d'indole.

Remarque -

Le produit qui passe au début de la distillation à 125°/0,1 est un isomère : le cyano-2 diméthyl-1,3 indole, F = 69° (Litt. F = 69-70°).

E - (METHYL-1' INDOLYL-3')-4 CYANO-4 BUTYRATE D'ETHYLE



PM = 170

Eb_{0,05} = 190°

1ère méthode -(7)

N-méthyl indolyl-3 acétonitrile	PM = 170	0,12 mol.	20 g
Acrylate d'éthyle	PM = 100	0,06 mol.	6,3cm3
Potasse méthylique 2 N			0,2cm3
Hydroquinone			0,1g

Cette réaction s'effectue sans solvant. Dans le ballon où se fera l'opération, chauffer le nitrile au-delà de son point de fusion. Après avoir mis en marche l'agitation, la température est stabilisée à 120°, ajouter alors la potasse et l'hydroquinone. Une coloration brun foncé intense apparaît aussitôt. Ajouter en deux fois, à 15 minutes d'intervalle l'acrylate d'éthyle. A chaque addition la température baisse de 120 à 90°, puis, au bout de quelque temps, et régulièrement jusqu'à 150° sans que l'on ait à changer le réglage, augmenter alors le courant de la calotte chauffante pour atteindre 170°. Après 90 minutes, laisser refroidir en maintenant l'agitation. Ajouter par la suite de l'éther, de l'eau et un peu d'acide acétique pour neutraliser la potasse. Décantier, extraire la partie aqueuse à l'éther. Il n'y a pas de résines ; les produits se dissolvent entièrement. Laver toutes les fractions étherées à l'eau. Décantier, sécher et chasser l'éther. Il reste une huile marron pesant 21 g et où apparaissent quelques cristaux. Le produit est

distillé. On recueille successivement quelques gouttes avant 140° sous 0,01 mm (0,7 g) puis la grande partie des produits entre 140 et 200°/0,1 sans point fixe.

On obtient ainsi une huile épaisse mêlée encore de cristaux et pesant 16,5 g. Le résidu non distillable représente un poids de 2,5 g. Cette huile est redistillée sous très bon vide avec soin et très lentement, en raison des variations possibles de la température d'ébullition déjà observées lors de la préparation du nitrile. On utilise un ballon vigreux à colonne très courte. On peut ainsi récupérer une première fraction entre 127 et 130° sous 0,04 mm qui cristallise. Elle est constituée exclusivement par du nitrile ($F = 57^\circ$) et pèse 9 g. Puis la température monte et sans parvenir à avoir vraiment de point fixe, on recueille une huile épaisse assez colorée passant principalement entre 180 et 200° sous 0,04 mm. Rendement 3,5 g soit 22 %, calculé à partir de l'acrylate, c'est-à-dire comme rendement de condensation entre l'acrylate et l'indolylacétonitrile. Le rendement est de 20 % à partir du nitrile consommé.

Analyse : $C_{16}H_{18}O_2N_2 = 270$ Calc. % : C 71,09 H 6,71 N 10,36
Tr. : 71,38 6,87 10,09

2ème méthode (8)

N-méthyl indolyl-3 acétonitrile	PM = 170	0,12 mol.	20 g
Acrylate d'éthyle	PM = 100	0,12 mol.	13 cm ³
Triton B			1 cm ³

Chauffer en tube scellé 60 heures à 170°. Après refroidissement, le tube contient une huile marron épaisse qui est extraite à l'éther et lavée à l'eau comme les produits de la préparation précédente. En évaporant sous vide les dernières traces d'éther, le produit cristallise. Il contient une forte proportion de nitrile. On distille le tout et on obtient tout d'abord 14,5 g de nitrile non condensé puis une huile qui pèse 4,7 g. Il reste environ 6 g de produit indistillable. Une deuxième distillation du produit faite entre 180 et 195° sous 0,05 mm laisse 4,4 g d'huile épaisse. Rendement de la réaction de condensation (à partir de l'acrylate d'éthyle) = 13,5 %. Rendement de conversion (à partir du N-méthylindolylacétonitrile) = 50 %.

F - ACIDE (METHYL-1' INDOLYL-3')-2 GLUTARIQUE (cf. p. 117)

$C_{14}H_{15}O_4$ PM = 261

Il est obtenu par saponification de l'ester nitrile précédent.

(Méthyl-1' indolyl-3')-4 cyano-4 butyrate d'éthyle	PM = 270	1 g
Potasse		1 g
Alcool méthylique		3 cm ³
Eau		quelques gouttes

La solution est assez colorée. Maintenir à reflux pendant une nuit, évaporer l'alcool. La masse pâteuse résiduelle est redissoute dans l'eau,

traite à l'éther pour éliminer ce qui n'a pas été saponifié, puis la solution aqueuse est acidifiée lentement par l'acide chlorhydrique 2 N. L'acide précipite plus ou moins huileux. Laisser cristalliser à la glacière pendant une nuit. Essorer, recristalliser dans l'alcool méthylique deux fois avec un peu de noir et très peu d'eau, F = 152°. Le mélange avec le produit préparé précédemment (F = 153°) fond également à cette température.

Remarque -

On a pu également constater l'existence d'un monosel de potassium fondant vers 190° (cf. p. 118)

G - (METHYL-1' INDOLYL-3')-3 PIPERIDINE



Elle est obtenue par réduction de l'ester nitrile précédent.

(Méthyl-1' indolyl-3')-4 cyano-4 butyrate d'éthyle	PM = 270	4 g
Hydru de lithium aluminium		2 g
Ether anhydre		250 cm ³

Cette réduction est effectuée suivant les techniques précédentes. L'hydru est pesé en premier, puis on ajoute la solution du nitrile dans l'éther. Il se forme immédiatement un précipité pâteux. Sous agitation, on chauffe à reflux pendant 48 heures puis on traite comme d'habitude. On obtient finalement une huile épaisse qui pèse 2,5 g ; rendement 78 %. Sur une prise d'essai, on fait le chlorhydrate avec de l'acide chlorhydrique gazeux et sec au sein de l'éther anhydre. Le produit assez blanc qui précipite est très hygroscopique. Il est recristallisé dans un mélange alcool-éther et est mis immédiatement dans un dessiccateur.

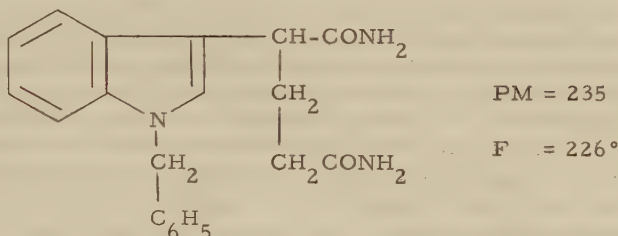
Ce chlorhydrate qui fond à 128-129° est identique à celui qui avait été préparé antérieurement (cf. p. 128). Le point de fusion du mélange de ces deux corps est identique à celui de chacun des composants (128-130°).

- - o o O o o - -

V - DERIVES DE L'ACIDE (BENZYL-1' INDOLYL-3')-2 GLUTARIQUE

A - DIAMIDES

a) (benzyl-1' indolyl-3')-2 glutarimide



Diester éthylique de l'acide (benzyl-1' indolyl-3')-2 glutarique

PM = 293 0,25 mol. 7 g

Alcool méthylique

100 cm³

Ammoniac gazeux

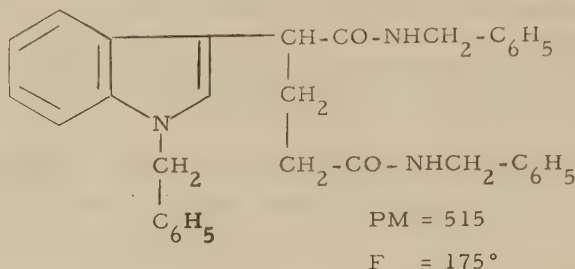
à saturation.

Dissoudre le diester dans l'alcool méthylique et verser cette solution dans un autoclave de 250 cm³. En refroidissant extérieurement avec de la glace, faire passer un courant d'ammoniac jusqu'à saturation de la solution. Chauffer 24 heures aux environs de 160°. Après refroidissement, chasser le solvant au bain-marie sous un léger vide. Il reste un mélange d'huile et de produit en partie cristallisé. Reprendre par de l'éther. L'huile s'y dissout. Essorer pour recueillir le produit solide blanc et le recrystalliser dans l'acide acétique (2 parties) et l'eau (1 partie). Cristaux blancs F=226° après deux recrystallisations. Rendement 3,4 g soit 60 %.

Analyse : C₂₀H₂₁O₂N₃ = 235 Calc. % : C 71,62 H 6,31

Tr. : 71,48 6,12

b) (benzyl-1' indolyl-3')-2 N, N'-dibenzyl glutarimide



Acide (benzyl-1' indolyl-3')-2 glutarique	PM = 337	0,03 mol.	10 g
Benzylamine	PM = 107	0,1 mol.	10 g
Eau			40 cm

Ce diamide a été obtenu par la méthode qui conduit habituellement au glutarimide.

Ajouter l'acide au mélange hétérogène d'eau et de benzylamine. En chauffant légèrement, le sel d'amine se forme et les produits se dissolvent. Ajouter un peu de noir végétal et filtrer la solution pour la rendre parfaitement limpide. Chauffer au bain métallique ; tout d'abord, évaporer l'eau puis monter lentement la température jusqu'à 200° et l'y maintenir pendant trois heures. Au cours du refroidissement vers 60 à 70°, reprendre le résidu par l'alcool éthylique. Une fraction importante est insoluble. Le produit solide qui se sépare par cristallisation dans l'alcool est recristallisé dans le même solvant ; elle pèse sèche 3 g et fond à 175°. La fraction restante est insoluble et est recristallisée dans l'acide acétique ; elle pèse 9 g et fond à 175°. Le mélange de ces deux corps fond également à 175°. C'est le diamide benzylglutarique.

Analyse : $C_{34}H_{33}O_2N_3 = 515$ Calc. % : C 79,19 H 6,45 N 8,15
Tr. : 79,50 6,58 8,44

L'analyse pour le glutarimide serait :

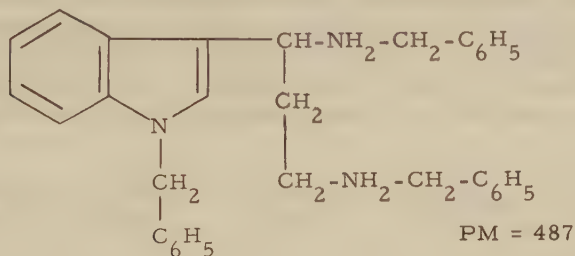
$C_{27}H_{24}O_2N_2 = 498$ Calc. % : C 79,38 H 5,92 N 6,86

Remarque -

On a essayé de chauffer ce diamide au-dessus de 200° pour obtenir l'imide ; mais au-delà de cette température il ne se forme que des résins. On a tenté également de distiller le produit mais on ne recueille qu'une faible quantité d'huile épaisse et fortement colorée qui ne cristallise pas.

B - DIAMINE

(Benzyl-1' indolyl-3')-2 N, N'-dibenzylamino pentane



(Benzyl-1' indolyl-3')-2 dibenzyl glutarimide PM = 515 0,02mol. 10 g
 Hydrure de lithium aluminium 2,5g
 Tétrahydrofuranne 160 cm³

La solution est mise à reflux pendant 48 heures. Elle est traitée ensuite selon la méthode des réductions précédentes. Le chlorhydrate est également obtenu par la technique habituelle de préparation des chlorhydrates de pipéridine. C'est un produit blanc, peu hygroscopique F = 109°. Rendement 5,6 g soit 50 %.

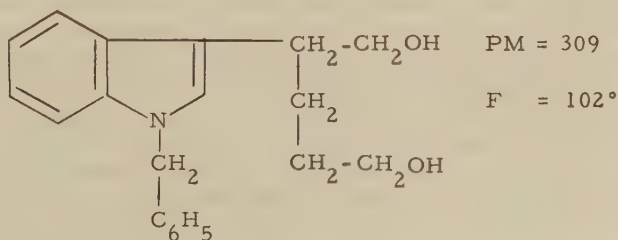
Analyse : $C_{34}H_{39}N_3Cl_2 = 560$ Calc. % : C 72,83 H 6,87
 Tr. : 72,30 6,72

Pour confirmer la formule de cette diamine, nous avons préparé le dioxalate sur une petite quantité de base obtenue à partir du dichlorhydrate précédent. Ce sel est un peu hygroscopique, on l'obtient anhydre en le dissolvant dans l'alcool méthylique et en le précipitant par l'éther anhydre F = 148°.

Analyse : $C_{38}H_{41}O_8N_3 = 667$ Calc. % : C 68,35 H 6,19
 Tr. : 68,20 6,39

C - DIOL

(Benzyl-1' indolyl-3')-2 propanediol-1,5



Acide (benzyl-1' indolyl-3')-2 glutarique PM = 337 0,01 mol.	3,37 g
Hydruure de lithium aluminium	1 g
Ether anhydre	100 cm ³

Traiter comme les réductions précédentes en chauffant 48 heures à reflux. Après destruction de l'excès d'hydruure et extraction à l'éther, laver cette solution au bicarbonate pour enlever tous les produits acides qui pourraient encore s'y trouver. Sécher puis chasser l'éther sous un léger vide. Le dialcool cristallise spontanément. Le recristalliser dans un mélange eau-alcool (60 %). Cristaux blancs, F = 102°; rendement 1,86 g soit 60 %.

Analyse : $C_{20}H_{23}O_2N$ = 309 Calc. % : C 77,64 H 7,49
Tr. : 77,67 7,32

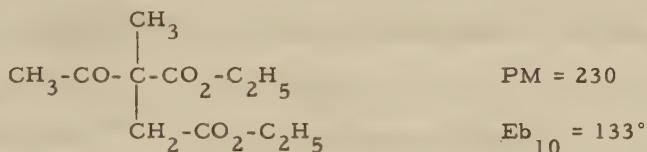
Remarque -

- 1 - Une première opération où les produits n'avaient été chauffés que 15 heures (une nuit) a donné un rendement inférieur à 10 % ;
- 2 - Tous les essais tentés pour obtenir un ditosylate sur ce dialcool sont restés sans résultat (9).

- - o o O o o - -

VI - ACIDES (INDOLYL-3'')-2 SUCCINIQUES 2 ALCOYLES

A - α -METHYL ACETYL SUCCINATE D'ETHYLE



Acétyl succinate d'éthyle	PM = 216	0,1 mol.	21,6g
Sodium	PM = 23	0,1 mol.	2,3g
Iodure de méthyle	PM = 142	0,1 mol. + 30%	20 g
Xylène anhydre			150 cm ³
Ether anhydre			150 cm ³

Dans un ballon à 3 tubulures de 500 cm³ où s'effectuera toute la réaction, introduire 150 cm³ de xylène anhydre puis le sodium coupé en morceaux. Adapter sur le ballon un agitateur du type "vibromixer" et un réfrigérant muni d'un tube à chlorure de sodium. Prendre toutes les précautions habituelles contre l'humidité de l'air. Au moyen d'une calotte chauffante porter le xylène à l'ébullition, température à laquelle le sodium est fondu. Mettre l'agitateur en fonctionnement et arrêter le chauffage. Le sodium se met rapidement en tous petits grains. S'assurer que la totalité est transformée en une masse pulvérulente homogène, arrêter l'agitateur et laisser refroidir. Retirer l'agitateur, décanter avec précaution le xylène, et le remplacer par de l'éther. Prendre la précaution de ne jamais laisser le sodium en contact avec l'air. Il doit être toujours recouvert d'une petite couche de solvant. S'assurer qu'il n'y a pas de grain de sodium à sec en certains endroits du ballon et risquant de s'enflammer. Monter alors l'appareil avec un agitateur mécanique ordinaire, le réfrigérant et une ampoule à brome. Introduire goutte à goutte sous bonne agitation, l'acétylsuccinate d'éthyle. La réaction est vive, mais se contrôle aisément en réglant la vitesse d'écoulement de l'acétylsuccinate. Le sodium se dissout tandis que la solution se colore peu à peu pour prendre une teinte très foncée vers la fin de l'addition. Ajouter ensuite lentement l'iodure de méthyle et maintenir l'agitation. Chauffer au besoin pour accélérer le début de la réaction qui se poursuit bientôt d'elle-même. Après l'addition de l'iodure de méthyle, porter à reflux pendant 2 heures. La solution s'éclaircit

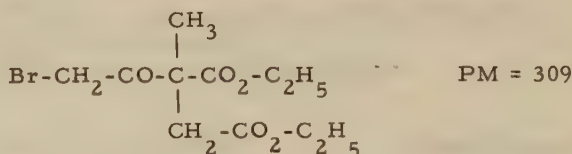
Filtrer l'iodure de sodium formé qui, sec, pèse 12 à 13 g. Laver la solution étherée à l'eau, la sécher puis l'évaporer. Il reste 18 g d'huile qui sont distillés. $Eb_{10} = 130-132^{\circ}$, rendement 16,5 g soit 72 %.

Analyse : $C_{11}H_{18}O_5 = 230$ Calc. % : C 57,38 H 7,88
Tr. : 57,33 7,92

Remarque -

- 1 - On peut faire avec le même rendement cette réaction sur une quantité dix fois plus importante en n'utilisant toutefois que 500 à 600 cm³ d'éther.
- 2 - Si l'iodure de sodium est difficile à essorer, acidifier la solution qui normalement ne doit plus être alcaline en fin d'opération.

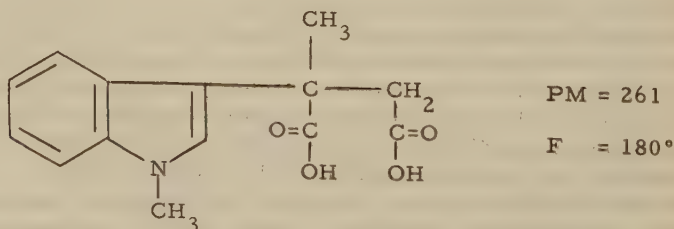
B - α -METHYL α -BROMACETILSUCCINATE D'ETHYLE



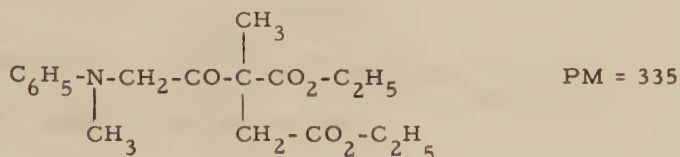
α -Méthyl acétylsuccinate d'éthyle	PM = 230	0,5 mol.	114 g
Brome	PM = 80	1 mol.	80 g
Ether anhydre			700 cm ³

La bromuration est effectuée comme celle de l'acétylsuccinate d'éthyle (10). Il faut toutefois remarquer que la décoloration étant assez longue à se produire au début de la réaction, il est préférable de commencer l'addition du brome à une température de 10 à 15°. Dès que la décoloration est commencée, elle se poursuit d'elle-même et on peut refroidir entre 0 et + 5°. Le produit est utilisé tel quel après évaporation de l'éther ; il est jaune clair et pèse 133 g soit un rendement de 85 %.

C - ACIDE (METHYL-1' INDOLYL-3')-2 METHYL-2 SUCCINIQUE 4054CT



a) α -méthyl γ -méthylanilino acétylsuccinate d'éthyle



α -Méthyl α -bromacétylsuccinate d'éthyle PM = 309 0,42 mol. 133 g
Méthylaniline PM = 107 0,84 mol. 90 g

La condensation est effectuée par simple mélange sans solvant comme pour la préparation de l'acide méthyl-1 indolyl-3 succinique. La température constante au début ne s'élève que très lentement jusqu'à 35°. Les deux produits sont laissés en contact pendant 48 heures. Il s'est formé des cristaux de bromhydrate de méthylaniline qui sont essorés (70 %) et lavés à l'éther. Après évaporation du solvant, il reste 160 g d'une huile qui sont cyclisés directement.

b) Diester éthylique de l'acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl-2 succinique PM = 317

Huile précédente	160 g
Chlorure de zinc anhydre	80 g
Alcool éthylique	150 cm ³

Chauffer une quinzaine d'heures à ébullition à reflux. Tout le chlorure de zinc est dissous. Evaporer l'alcool. Reprendre le résidu par le benzène et l'acide chlorhydrique et traiter comme d'habitude. On obtient finalement 57 g d'huile qui sont distillés. On recueille la fraction passant à 190-192° sous 0,06 mm et qui pèse 49 g soit 36 % à partir du dérivé bromé.

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N} = 317$ Calc. % : C 68,14 H 7,26
Tr. : 68,40 7,42

c) Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl-2 succinique 4054 CT

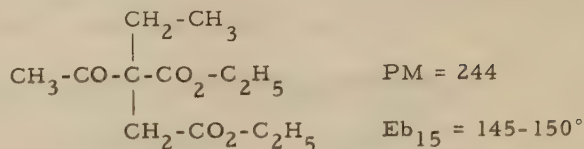
PM = 261 F = 180°

Diester éthylique de l'acide (méthyl-1' indolyl-3')-2	
méthyl-2 succinique	PM = 317 0,04 mol. 12,7 g
Potasse	PM = 56 2x3x0,04 mol. 13 g
Alcool méthylique à 80 %	50 cm ³

L'ester est dissous dans la potasse méthylique et chauffé à reflux pendant 15 heures. Puis la solution est traitée selon la technique habituelle. L'acide a tendance à précipiter en huile. Il recristallise assez facilement dans l'alcool éthylique et l'eau, F = 180°. Rendement 7,6 g soit 73 % pour la saponification. Ce rendement ne donne que 26 % à partir du dérivé bromé et seulement 15 % à partir de l'acétylsuccinate.

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N} = 261$ Calc. % : C 64,37 H 5,75
Tr. : 64,35 5,84

D - α -ETHYL ACETYLSUCCINATE D'ETHYLE

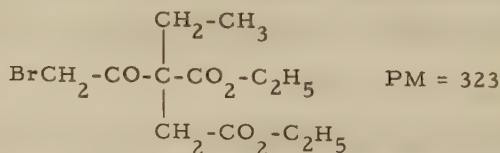


Acétylsuccinate d'éthyle (11)	PM = 216	0,5 mol.	108 g
Sodium	PM = 23	0,5 mol.	11,5g
Iodure d'éthyle	PM = 156	0,5 mol. + 30 %	120 g
Xylène anhydre			
Benzène anhydre			

Le mode opératoire est identique à celui de la préparation de l' α -méthyl acétylsuccinate d'éthyle, cependant après avoir préparé le sodium en poudre on remplace le xylène par du benzène. En effet, l'acétylsuccinate a été récupéré inchangé après une opération faite dans l'éther à reflux. S'assurer que tout le sodium a bien réagi sur l'acétylsuccinate et qu'il est entièrement dissous, au besoin chauffer un peu avant d'ajouter l'iodure d'éthyle goutte à goutte et sous bonne agitation. Porter à reflux pendant 24 h. et traiter comme précédemment. Le produit distille à 145-150° sous 15mm. Le rendement n'est que de 65 g soit 50 %.

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5 = 244$ Calc. % : C 59,02 H 8,20
Tr. : 59,24 8,29

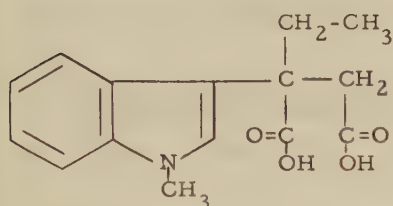
E - α -ETHYL BROMACETYLSUCCINATE D'ETHYLE



α -Ethyl acétylsuccinate d'éthyle	PM = 244	0,4 mol.	100 g
Brome	PM = 160	0,4 mol.	65 g
Ether anhydre			300 cm ³

Cette bromuration est conduite comme les bromurations précédentes si ce n'est qu'au début la réaction est encore plus lente à démarrer que celle du dérivé α -méthylé. Pour amorcer la décoloration, on est obligé de chauffer au bain d'eau jusqu'à 40°. On refroidit par la suite entre 0 et 5°. Le produit n'est pas distillé mais utilisé tel quel, huile jaune pâle, rendement 125 g soit 94 %.

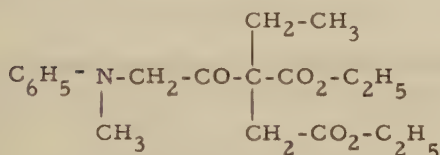
ACIDE (METHYL-1' INDOLYL-3')-2 ETHYL-2
SUCCINIQUE 4071 CT



PM = 275

F = 211°

a) α-éthyl α-(méthylanilino acétyl)succinate d'éthyle



PM = 349

éthyl bromacétylsuccinate d'éthyle	PM = 323	0,4 mol.	130 g
méthylaniline	PM = 107	0,8 mol.	86 g

La condensation est conduite comme celle du dérivé méthylé précédent. Il y a pratiquement pas d'échauffement. Après 24 heures de contact le bromhydrate de méthylaniline n'est pas cristallisé. Il faut amorcer avec une petite prise d'essais qui est additionnée de benzène. Traiter comme d'habitude. Rendement d'après le bromhydrate essoré : 68 %. Il reste 166 g d'huile qui est cyclisée comme d'habitude.

b) Diester éthylique de l'acide (méthyl-1' indolyl-3')-2
éthyl-2 succinique,

$C_{19}H_{25}O_4N$ PM = 331

huile précédente	166 g
chlorure de zinc anhydre	80 g
alcool éthylique	150 cm ³

La cyclisation est identique à la cyclisation précédente. Le diester passe sous forme d'une huile épaisse passant entre 200 et 210° sous 0,1 mm. Le rendement est de 52 g soit 42 %.

c) Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 éthyl-2 succinique 4071 CT

PM = 275 F = 211°

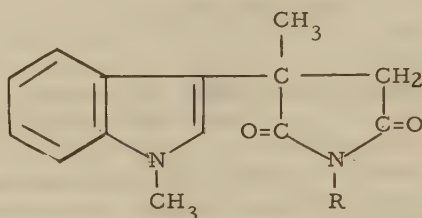
ter précèdent	PM = 331	0,063 mol.	21 g
essence	PM = 56	2x3x0,06 mol.	21 g
alcool méthylique à 80 %			100 cm ³

Saponification identique aux précédentes. On obtient 12,5 g après recristallisation dans l'alcool et l'eau ce qui donne 72 %, F = 211°.

Analyse : $C_{15}H_{17}O_4N$ = 275 Calc. % : C 65,44 H 6,22
Tr. : 65,25 6,06

VII - (METHYL-1' INDOLYL-3')-3 SUCCINIMIDES-3 ALCOYLES

A - (METHYL-1' INDOLYL-3')-3 METHYL-3 SUCCINIMIDES



a) (Méthyl-1' indolyl-3')-3 méthyl-3 succinimide 4055 CT.

R = H PM = 242 F = 180°

Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl-2 succinique

PM = 261 0,012 mol.

3 g

Ammoniaque

30 cm³

Traitement habituel de préparation des succinimides (12), en chauffant à 180° jusqu'à fin du dégagement gazeux. On n'observe pas la formation de produit intermédiaire solide. Reprendre par l'alcool méthylique en présence de noir. Le produit est recristallisé dans le même solvant, cristaux légèrement jaunes, rendement 1,7 g soit 60 %, F = 180°.

Analyse : C₁₄H₁₄O₂N₂ = 242 Calc. % : C 69,42 H 5,79
Tr. : 69,21 5,76

b) (Méthyl-1' indolyl-3')-3 diméthyl-1,3 succinimide 4056 CT

R = CH₃ PM = 256 F = 118°

Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl-2

succinique PM = 261 0,024 mol.

6 g

Méthylamine en solution aqueuse à 33 %

40 cm³

Traitement identique au précédent. Rendement 3,9 g après deux

recristallisations dans l'alcool méthylique, cristaux jaunes, soit 66 %, F = 118°.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2N_2 = 256$ Calc. % : C 70,31 H 6,21
Tr. : 70,24 6,40

c) (Méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl-2 éthyl-1 succinimide 4062 CT

R = C_2H_5 PM = 270 F=115°

Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl
succinique PM = 261 0,0135 mol.

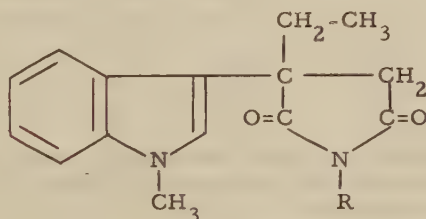
Ethylamine en solution aqueuse à 33 %

3,5 g
40 cm³

Traitement identique aux précédents. Le produit cristallise bien dans l'alcool éthylique. Produit légèrement jaune. Rendement 2,3 g soit 63 %. F = 115°.

Analyse : $C_{16}H_{18}O_2N_2 = 270$ Calc. % : C 71,11 H 6,66
Tr. : 71,26 6,62

B - (METHYL-1' INDOLYL-3')-3 ETHYL-3 SUCCINIMIDES



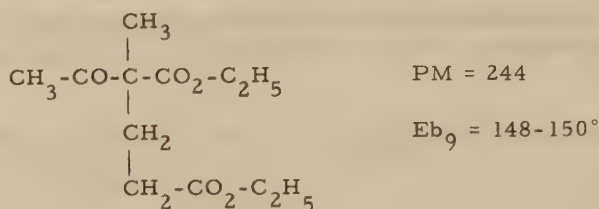
Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 éthyl-2 succinique PM = 275 0,011mol. 3 g
Ammoniaque 30 cm³

Préparation identique au succinimide méthyl-2 homologue. Le produit recrystallise dans l'alcool. Rendement 2 g soit 65 %, F = 167°.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2N_2 = 256$ Calc. % : C 70,31 H 6,25
Tr. : 70,54 6,38

VIII - ACIDES (INDOLYL-3')-2 GLUTARIQUES 2 ALCOYLES

A - α -METHYL α -ACETYLGLUTARATE D'ETHYLE

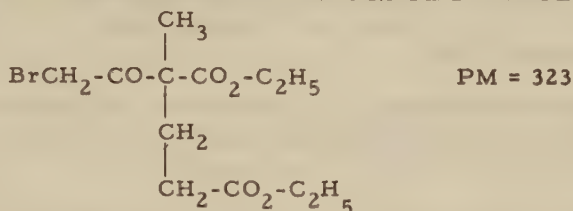


Acétyl-2 glutarate d'éthyle	PM = 230	0,43 mol.	100 g
Sodium	PM = 23	0,43 mol.	10 g
Iodure de méthyle	PM = 142	0,43 mol. + 30%	80 g
Xylène anhydre			100 cm ³
Ether anhydre			200 cm ³

Préparer le sodium en poudre sous éther comme pour la préparation de l' α -méthyl acétylsuccinate, puis ajouter goutte à goutte sous bonne agitation l'acétylglutarate d'éthyle. Ce produit réagit bien sur le sodium mais le dérivé sodé est insoluble dans l'éther et il se forme une masse gélatineuse blanc gris. Après l'addition totale, bien s'assurer que le sodium a entièrement réagi, puis verser lentement l'iodure de méthyle sur la masse gélatineuse en maintenant une bonne agitation. Chauffer à reflux pendant quatre heures. Ajouter alors 200 cm³ d'alcool pour dissoudre la masse restante ; la solution prend une teinte foncée ; continuer le reflux pendant deux heures. Il se dépose peu à peu un précipité lourd d'iodure de sodium. Traiter comme pour l' α -méthyl succinate d'éthyle. Le produit distille bien à 148-150° sous 9 mm. Rendement 79 g soit 75 %.

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5 = 244$ Calc. % : C 59,02 · H 8,20
Tr. : 58,91 8,22

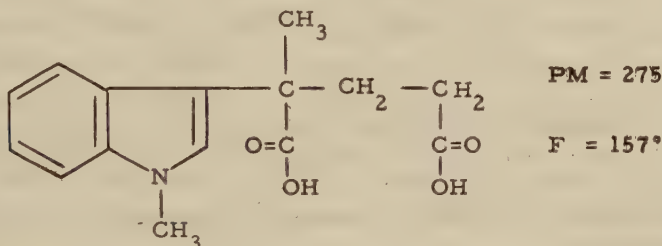
B - α -METHYL α -BROMACETYL GLUTARATE D'ETHYLE



α -Méthyl acétylglutarate d'éthyle	PM = 244	0,3 mol.	74 g
Brome	PM = 160	0,3 mol.	50 g
Ether anhydre			250 cm ³

La bromuration est conduite comme les bromurations précédentes. La décoloration est assez rapide, on peut refroidir le milieu réactionnel dès le début. Après évaporation de l'éther, il reste 84 g d'une huile jaune clair 84 %.

C - ACIDE (METHYL-1' INDOLYL-3')-2 METHYL-2
GLUTARIQUE 4077 CT



a) Diester éthylique de l'acide (méthyl-1' indolyl-3')-2
méthyl-2 glutarique PM = 331

α -Méthyl α -bromacétyl glutarate d'éthyle	PM = 323	0,26 mol.	84 g
Méthylaniline	PM = 107	0,52 mol.	56 g

Les opérations de condensation et de cyclisation sont conduites comme celles des synthèses similaires. On obtient finalement après cyclisation 54,5 g d'huile épaisse qui sont distillés. L'ester passe entre 190 et 200° sous 0,05 mm. Le rendement est de 42 g soit 50 %, ce produit a été directement saponifié.

b) Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl-2 glutarique 4077 CT

PM = 275 F = 157°

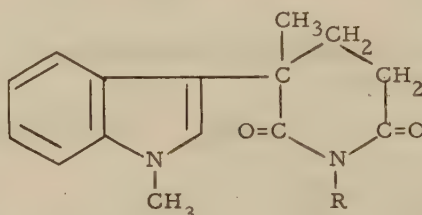
Diester précédent	PM = 331	0,06 mol.	20 g
Potasse	PM = 56	2x3x0,06 mol.	20 g
Alcool méthylique à 80%			100 cm ³

Saponification identique aux précédentes. L'acide précipite solide assez facilement. Il est recristallisé dans l'alcool éthylique. Rendement 14,6 g soit 87 %, F = 157°.

Analyse : $C_{15}H_{17}O_4N = 275$ Calc. % : C 65,46 H 6,18
Tr. : 65,50 6,35

IX -(METHYL-1' INDOLYL-3')-3 GLUTARIMIDES 3 ALCOYLES

(METHYL-1' INDOLYL-3')-3 METHYL-3 GLUTARIMIDES



a) (Méthyl-1' indolyl-3')-3 méthyl-3 glutarimide 4063 CT
R = H PM = 256 F = 153°

Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl-2 glutarique PM = 275 0,15mol. 4 g
Ammoniaque 70 cm³

Préparation identique aux glutarimides précédents. Le produit cristallise bien dans l'alcool méthylique. Rendement 1,8 g ; 48 %, F = 153°.

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2N_2 = 256$ Calc. % : C 70,31 H 5,25
Tr. : 70,04 6,40

b) (Méthyl-1' indolyl-3')-3 diméthyl-1,3 glutarimide 4064 CT
R = CH₃ PM = 270 F = 142°

Acide (méthyl-1' indolyl-3')-2 méthyl-2 glutarique
PM = 275 0,15 mol. 4 g
Méthylamine en solution aqueuse à 33 % 55 cm³

Préparation identique aux glutarimides précédents. Le produit recristallise bien dans l'alcool éthylique. Rendement 2 g soit 50 %, F = 142°.

Analyse : $C_{16}H_{18}O_2N_2 = 270$ Calc. % : C 71,11 H 6,67
Tr. : 70,86 6,77

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre II

Partie Expérimentale

- 1 - H. HENEKA Ber., 1948, 81, 207
- 2 - A. K. MacBETH et D. TRAIL J. chem. Soc., 1925, 127, 1121
- 3 - F. REUTER et R. B. WELCH J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales, 1939, 72, 120-128; Chem. Abstr., 1939, 4198⁹
- 4 - N. N. SUVOROV et N. K. ANTONOV Dokl. Akad. Nauk S. S. S. R., 1952, 84, 971; Chem. Abstr., 1953, 47, 3294
- 5 - Organic Synthèses, John Wiley, New York, 1960, Vol. 40, p. 68
- 6 - H. R. SNYDER et E. L. ELIEL J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 1703
- 7 - D. BERTOCCHIO et J. DREUX C. R. Acad. Sci., 1959, 248, 1533
- 8 - J. L. CHARLISH, W. H. DAVIES et J. D. ROSE J. chem. Soc., 1948, 232
- 9 - G. A. HAGGIS et L. N. OWEN J. chem. Soc., 1953, 389
- 10 - A. K. MacBETH et D. TRAIL J. chem. Soc., 1925, 127, 1121
- 11 - T. M. PATRICK J. org. Chem., 1952, 1009
- 12 - C. A. MILLER et L. M. LONG J. amer. chem. Soc. 1953, 6256

- - o o O o o - -

CHAPITRE III

Partie expérimentale

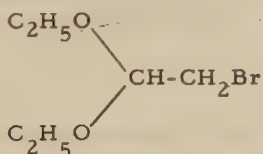
ACIDE INDOLYL-3 MALONIQUE

ET DERIVES CORRESPONDANTS

I - ESSAIS DE PREPARATIONS PAR CARBETHOXYLATION

A - A PARTIR DE L'ACETALDEHYDE MALONATE D'ETHYLE

a) Bromacétal (1,2)



PM = 197

Eb₁₅ = 68°

Paraldéhyde (soit une quantité équivalente à 2 mol.

d'acétaldéhyde) + 10 %

PM = 132 0,66 mol.

97 g

Alcool absolu

PM = 46 12

mol.688cm³ou 552 g

Brome

PM = 166 2

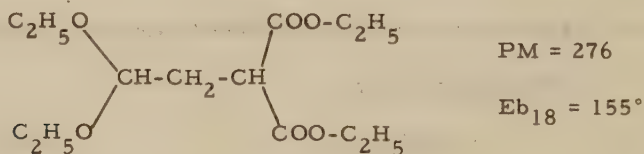
mol.320cm³ 320 g

On utilise un ballon de trois litres monté avec un agitateur mécanique, une ampoule à brome, un thermomètre et un réfrigérant muni d'un tube à chlorure de calcium. Introduire le paraldéhyde puis l'alcool et chauffer avec un bain d'eau vers 55 à 60°. Mettre l'agitateur en marche et ajouter par l'ampoule 2 à 3 cm³ de brome, attendre que la décoloration soit complète ; recommencer une fois cette opération. La réaction étant ainsi amorcée, retirer le bain d'eau, poursuivre goutte à goutte l'addition du brome de manière à ce que la solution ne reste pas colorée - (ce qui correspond à une vitesse de 50 à 60 gouttes à la minute, soit 80g de brome

en une heure et demie). Laisser la température baisser lentement et quand elle tend à se stabiliser vers 30°, refroidir extérieurement par de l'eau et de la glace (les 2/3 du brome doivent déjà être ajoutés) pour continuer à descendre régulièrement et terminer vers + 5°. En fin d'opération, il reste cependant une coloration orangée qui disparaît après 12 à 15 heures de repos. Ajouter un litre d'eau et remettre l'agitateur en marche pendant un quart d'heure, puis transvaser dans un décanteur. Il se forme deux couches : la couche supérieure hydroalcoolique, la couche inférieure constituée essentiellement de bromacétal. Celui-ci est séparé et lavé quatre à cinq fois avec 100 cm³ d'eau jusqu'à neutralité : on conserve ces eaux de lavage. Ajouter dans la couche hydroalcoolique 250 cm³ d'éther pour extraire une fraction importante de bromacétal qui s'y trouve. La partie aqueuse est réunie aux eaux de lavage précédentes ce qui fait un volume de deux à deux litres et demi de liquide, qui est saturé par du chlorure de sodium. Il se sépare très lentement une couche étherée jaune pâle qui contient environ 30 g de bromacétal. Toutes les fractions étherées sont réunies, séchées, évaporées et ajoutées au bromacétal brut déjà séparé. Le produit est distillé. Recueillir la fraction qui passe entre 65 et 68° sous 15 mm. C'est un liquide incolore qui pèse 320 g soit un rendement de 80 %.

Analyse : C₆H₁₃O₂Br = 197 Calc. % : C 36,55 H 6,60 Br 40,61
Tr. : 36,75 6,80 40,17

b) Acétal-malonate d'éthyle (3,4)



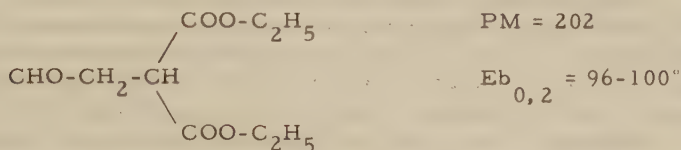
Sodium	PM = 23	0,2 mol.	4,6 g
Alcool anhydre			55 g
Malonate d'éthyle	PM = 160	0,2 mol.	32 g
Bromacétal	PM = 197	0,125 mol.	25 g

Préparer l'éthylate de sodium avec de l'alcool fraîchement distillé sur sodium. Chauffer au bain marie pour terminer la réaction. Dans l'éthylate encore chaud, verser le malonate d'éthyle et transvaser rapidement dans un tube scellé où l'on a déjà versé le bromacétal. En refroidissant, tout se prend en masse. On peut alors sceller facilement le tube. Chauffer une nuit à 140°. Après refroidissement et ouverture du tube, séparer un précipité jaunâtre de bromure de sodium et le laver à l'alcool. Evaporer l'alcool puis ajouter de l'eau, et extraire à l'éther ; sécher et évaporer la solution étherée puis distiller les 20 g d'huile restants. On recueille la fraction passant entre 155 et 160° sous 18 mm. Litt. Eb₁₅ = 145°. Le rendement est faible : 13 g soit 38 %.

Analyse : C₁₃H₂₄O₆ = 276 Calc. % : C 56,60 H 8,69
Tr. : 56,41 8,51

L'opération peut être faite en autoclave sur **des quantités**, environ 7 à 8 fois plus importantes, le rendement étant égal, sinon supérieur.

c) Acétaldéhyde malonate d'éthyle (3, 4)



Acétalmalonate d'éthyle PM = 276 0,2 mol.

55 g

Acide chlorhydrique N

100 cm³

Agiter dans un flacon bien bouché pendant 4 heures (ou davantage). Il se sépare une huile insoluble en grande partie dans l'eau. Décantier, puis extraire les eaux-mères à l'éther. Recommencer l'extraction après avoir saturé les eaux-mères de chlorure de sodium. Sécher et chasser l'éther, puis distiller les 38 g d'huile restants qui passent entre 96 et 100° sous 0,2 mm. Le rendement est de 35 g soit 80 %.

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5 = 202$ Calc. % : C 53,46 H 6,98
Tr. : 53,70 7,16

Remarque I -

Le produit est très sensible aux alcalis, on peut tout au plus, avant l'extraction à l'éther, neutraliser l'acide chlorhydrique par la quantité théorique de bicarbonate de sodium.

Remarque II -

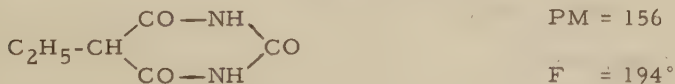
Toutes les tentatives pour obtenir une phénylhydrazone solide ont échoué. Par contre, la dinitro-2,4 phénylhydrazone se fait bien et recristallise dans l'éthanol F = 82°.

Remarque III -

Les essais de cyclisation en indole n'ont pas donné de résultats.

B - A PARTIR DE L'ACIDE ACETONYL-5 ETHYL-5 BARBITURIQUE

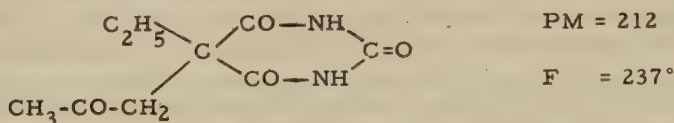
a) Acide éthyl-5 barbiturique (5, 6, 7)



Ethylmalonate d'éthyle	PM = 188	100 g
Sodium	PM = 23	23 g
Alcool		400 cm ³
Urée	PM = 60	30 g

Dans un ballon, introduire l'éthylmalonate d'éthyle et l'urée et y ajouter l'éthylate de sodium qui a été préparé séparément. Porter le tout à reflux pendant 4 heures. Au fur et à mesure que les produits entrent en solution, il se dépose en même temps le sel de sodium de l'acide barbiturique. Essorer le produit solide, le laver avec un peu d'alcool ; le redissoudre dans le minimum d'eau et libérer l'acide barbiturique par addition d'acide chlorhydrique. Recristalliser dans l'eau après avoir traité avec un peu de noir végétal. F = 193°. Litt. (5) F = 194°. Le rendement est de 48 g soit 63 %.

b) Acide acétonyl-5 éthyl-5 barbiturique (8, 9, 10)

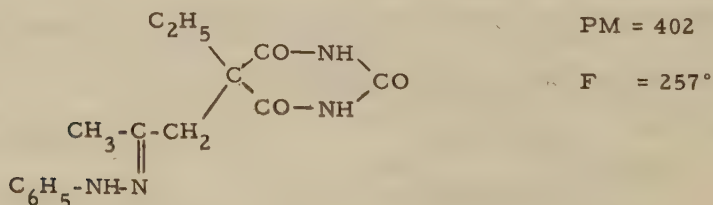


Acide éthylbarbiturique	PM = 156	48 g
Chloracétone	PM = 92,5	60 cm ³
Iodure de sodium		6,7 g
Alcool éthylique		200 cm ³
Soude en solution aqueuse 0,5 N environ		500 cm ³

Dissoudre l'acide barbiturique dans la quantité d'alcool nécessaire. Chauffer légèrement au bain-marie en ajoutant progressivement la soude diluée jusqu'à neutralisation contrôlée au papier indicateur. Ajouter alors la chloracétone, l'iodure de sodium et le reste de l'alcool éthylique. Chauffer à reflux pendant une heure, chasser l'alcool. Il se sépare un solide blanc qui pèse 49 g, ce qui donne un rendement d'environ 75 %. Recristalliser dans l'acide acétique (100 cm³ pour 10 g de produit solide) il fond à 237°. Litt. (9) F = 234° et (10) F = 237-238°.

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2 = 212$ Calc. % : C 50,94 H 5,70 N 13,20
 Tr. : 50,76 5,55 13,22

c) Phénylhydrazone de l'acide acétonyl-5 éthyl-5 barbiturique(9)



Acide acétonyl-5 éthyl-5 barbiturique	PM = 212	10 g
Phénylhydrazine	PM = 108	5 g
Acide acétique en solution aqueuse à 50 %		200 cm ³

Dissoudre au bain-marie l'acide barbiturique dans l'acide acétique (la température optimale est de 60 à 65°). Ajouter la phénylhydrazine et bien mélanger. Dès que les premiers cristaux apparaissent, retirer du bain-marie, laisser refroidir, puis abandonner une nuit à la glacière pour la cristallisation totale. Essorer, laver avec un peu d'eau glacée. Recristalliser dans l'alcool et l'eau. Rendement sec 13,5 g soit 95 %. Le produit fond à 247° (et se sublime à partir de 220°). Litt. (9) F = 256-258°.

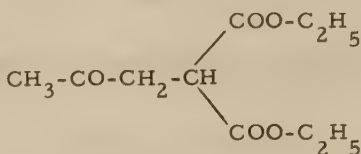
Remarque -

Les tentatives de cyclisation en indole n'ont pas donné de résultats.

- - o o O o o - -

II - ESSAIS DE PREPARATIONS PAR LA REACTION DE FISCHER

A - ACETONYLMALONATE D'ETHYLE



a) Préparation avec la chloracétone (11)

Sodium	PM = 23	0,65 mol.	15 g
Ether anhydre			300 cm ³
Malonate d'éthyle	PM = 160		104 g
Chloracétone (redistillée)	PM = 93		56 g

Préparer le dérivé sodé du malonate d'éthyle dans l'éther à partir du sodium en poudre. Il se présente sous forme d'une masse gélatineuse blanche. Sous forte agitation, ajouter la chloracétone goutte à goutte. La réaction est vive, la masse prend une teinte rouge orangé et se dissout lentement. Après addition totale de la chloracétone, agiter encore pendant 6 heures. Essorer le précipité de chlorure de sodium, après avoir acidifié légèrement. Evaporer l'éther et distiller. Le produit est recueilli entre 145 et 147° sous 15 mm (Litt. (11) Eb₂₀ = 150°). On obtient 56 g soit un rendement de 40 %.

b) Phénylhydrazone de l'acétonylmalonate d'éthyle

PM = 306 F = 109°

Acétonylmalonate d'éthyle	PM = 216	0,05 mol.	10 g
Alcool méthylique			20 cm ³
Phénylhydrazine (redistillée)	PM = 108	0,05 mol.	5 g

Dissoudre chaque produit dans la moitié de la quantité d'alcool et ajouter la solution de la phénylhydrazone à celle du dérivé malonique. Le liquide se colore et s'échauffe légèrement. Amorcer la cristallisation : le produit se dépose rapidement avec montée de la température. Essorer après une heure de glacière. Laver avec le minimum d'alcool méthylique. Produit très blanc qui fond à 109° (Litt. (11) F = 109°). Le rendement est de 13,5 g à 14,5 g soit environ 90 à 95 %.

Analyse : $C_{16}H_{22}O_4N_2 = 306$ Calc. % : C 62,72 H 7,24
Tr. : 63 7,14

Remarque -

Cette phénylhydrazone est particulièrement instable et se transforme en une huile marron en 4 à 5 heures à l'air libre, en 48 heures dans un dessiccateur. On peut toutefois la conserver à la glacière dans l'alcool méthylique où elle vient de cristalliser et elle ne sera essorée qu'au moment d'être utilisée.

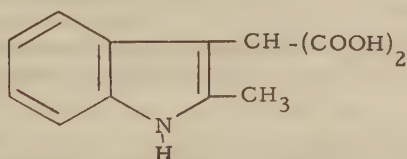
c) Préparation avec la bromacétone (11)

Malonate d'éthyle	PM = 160	1 mol.	160 g
Sodium	PM = 23	1 mol.	23 g
Ether anhydre			600 cm ³
Bromacétone(fraîchement distillée) (11, 12)			138 g

Préparer le dérivé sodé du malonate d'éthyle comme cela est décrit pour la préparation avec la chloracétone. Refroidir par un bain de glace à 10°. Ajouter goutte à goutte la bromacétone sous agitation en maintenant la température entre 10 et 15°. Coloration jaune orangé. La masse pâteuse se liquéfie peu à peu et du bromure de sodium précipite. L'opération dure 1 heure environ. Retirer la glace et laisser au repos 24 heures. Transvaser dans un décanteur. Ajouter 800 cm³ d'acide sulfurique à 20 % séparer la fraction étherée. Extraire la fraction aqueuse avec trois fois 50 cm³ d'éther. Réunir les portions étherées. Sécher et évaporer le solvant et distiller l'huile résiduelle qui passe sous 15 mm à 145-147°. Le rendement est de 150 g soit 70 %.

La phénylhydrazone est identique à celle préparée précédemment.

B - ACIDE METHYL-2 INDOLYL-3 MALONIQUE



a) Ester éthylique de l'acide méthyl-2 indolyl-3 malonique

PM = 289 F = 122°

Cyclisation par le complexe étheré du trifluorure de bore

Phénylhydrazone de l'acétonylmalonate d'éthyle

PM = 306 0,65 mol.

20 g

Acide acétique

80 cm³

Complexe étheré du trifluorure de bore(redistillé)

PM = 142

15 cm³

La phénylhydrazone n'est pas entièrement soluble dans l'acide acétique mais, après addition du fluorure de bore, la dissolution est totale et le liquide qui prend une teinte brun rouge est maintenu à l'ébullition à reflux pendant 3 à 4 heures. Au bout d'une demi-heure environ, apparaissent de petits cristaux dont la quantité augmente jusqu'à la fin de la réaction. Quand la solution s'est refroidie, essorer ce précipité blanc, le laver avec le minimum d'acide acétique. C'est un complexe de fluorure de bore et d'ammoniac qui ne fond pas et pèse environ 3 g (50 % de la théorie). La solution acétique est évaporée jusqu'à un volume d'environ 20 à 26 cm³, additionnée d'un égal volume d'eau et neutralisée par la soude 4 N. Le produit qui se sépare est extrait au benzène. Celui-ci est lavé à l'eau, séché et évaporé. Il abandonne une huile brune assez épaisse qui pèse 17 g. Elle est dissoute à chaud dans 20 cm³ de méthanol. Par refroidissement, des cristaux apparaissent rapidement, mais il est cependant préférable de ne les essorer qu'après 15 heures de glacière. Les laver avec le minimum d'alcool méthylique. Après recristallisation dans ce même solvant, ce produit sec pèse 5,3 g soit un rendement de 30 %. C'est le diester éthylique de l'acide méthyl-2 indolyl-3 malonique qui fond à 122°.

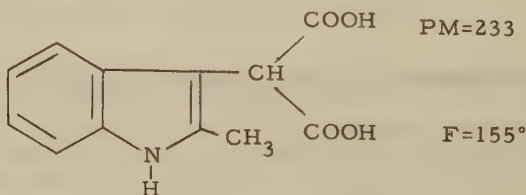
Analyse : C₁₆H₁₉O₄N = 289 Calc. % : C 66,42 H 6,62 N 4,84

Tr. : 66,31 6,68 4,96

Le spectre ultraviolet de ce corps est compatible avec une structure indolique.

Les eaux-mères laissent, après évaporation du méthanol, une huile qu'il est impossible de redistiller. Malgré un vide poussé, le produit se décompose au cours de cette opération et on ne peut recueillir que 2 à 3 g de matière première (Eb_{0,3} = 117-120°) le reste de l'huile est résinifié.

b) Acide méthyl-2 indolyl-3 malonique 4392 CT



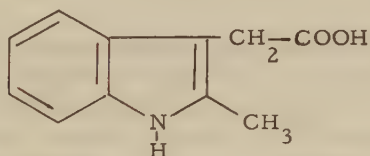
Diester éthylique de l'acide méthyl-2 indolyl-3

malonique	PM = 289 (F = 122°)	0,007 mol.	2 g
Potasse	PM = 56	0,007 mol.	2 g
Alcool méthylique à 80 %			8 cm ³

A froid l'ester se solubilise dans la potasse méthylique. L'ester est saponifié pendant 3 heures d'ébullition dans l'alcool méthylique, puis le solvant est chassé et le sel de potasse restant est redissous dans l'eau. Extraire à l'acétate d'éthyle ou l'éther cette solution trouble pour éliminer l'insaponifiable. En refroidissant vers 0°, acidifier avec précaution la solution limpide alcaline. Extraire plusieurs fois à l'acétate d'éthyle, sécher et évaporer ce solvant, il abandonne un produit beige, cristallisé, qui est soluble dans presque tous les solvants usuels sauf le benzène. Il prend, à la longue, une coloration violacée. Après recristallisation dans un mélange hydroalcoolique, il fond à 156° en se décarboxylant. Le rendement est de 1,2 g soit 75 %.

Analyse : $C_{12}H_{11}O_4N = 233$ Calc. % : C 61,80 H 4,75
Tr. : 62,20 4,53

c) Acide méthyl-2 indolyl-3 acétique



PM=289

F=198°

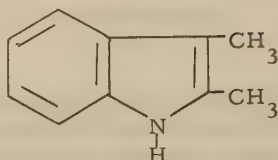
La transformation en acide méthyl-2 indolyl-3 acétique de l'acide méthyl-2 indolyl-3 malonique confirme la structure de ce dernier.

Acide méthyl-2 indolyl-3 malonique PM = 233 0,5 g

Cette quantité d'acide indolylmalonique est distillée dans un petit tube à boules. On observe une décarboxylation très nette dès que l'on chauffe le produit au-dessus de son point de fusion. Mais bientôt sous un vide de 0,1 à 0,01 mm, un produit distille qui se solidifie rapidement en un corps cristallisé fondant à 195-196°. Il est recristallisé dans un mélange hydroalcoolique ou dans un mélange acide acétique-eau.

C'est l'acide méthyl-2 indolyl-3 acétique (Litt. (13) F= 196°) provenant de la décarboxylation d'une des deux fonctions de l'acide indolyl-3 malonique. Le mélange du produit obtenu et d'un échantillon authentique de l'acide méthyl-2 indolyl-3 acétique a un point de fusion identique à celui de ses constituants (F = 196-198°). On recueille 0,33 g, ce qui correspond à un rendement de 82 % pour la décarboxylation.

d) Diméthyl-2, 3 indole



PM = 145

F = 107°

La structure est également confirmée par décarboxylation de la deuxième fonction acide qui conduit alors au diméthyl-2, 3 indole. Mais, pour obtenir cette décarboxylation totale, il faut agir assez énergiquement. Placer l'acide dans un petit ballon à distiller et commencer à chauffer le produit à la pression ordinaire. Une fois que le dégagement de gaz carbonique s'est sensiblement arrêté faire le vide et distiller le produit. Il est recristallisé dans l'alcool et fond, à 107° (Litt. (14) F = 108-109°). Le mélange avec un échantillon authentique a un point de fusion semblable.

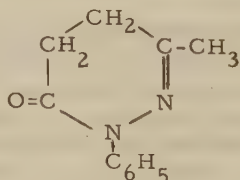
C - CYCLISATION A L'ACIDE POLYPHOSPHORIQUE

1 - Préparation de l'acide polyphosphorique (15, 16)

Anhydride phosphorique	60 g
Acide orthophosphorique (d = 1,71 - 60° B)	40 g

Dans un ballon parfaitement sec de 500 cm³ peser directement l'anhydride phosphorique. Boucher avec soin, refroidir dans un bain de glace et ajouter 10 cm³ environ d'acide orthophosphorique. Il se produit une très forte élévation de température. Refroidir à nouveau et par portions successives ajouter de la même manière le reste de l'acide phosphorique. La masse d'anhydride est longue à dissoudre et une fois le premier temps d'échauffement passé, la dissolution est facilitée par 2 à 3 heures de chauffage au bain-marie. L'agitation du ballon à la main est toujours préférable à l'agitation mécanique.

2 - Phényl-2 méthyl-6 pyridazinone-3 (17)



PM = 188

F = 105°

a) Préparation

Phénylhydrazone du lévulate de méthyle	PM = 234	20 g
--	----------	------

Sous agitation, ajouter à l'acide polyphosphorique qui vient d'être préparé, la phénylhydrazone du lévulate de méthyle. La température monte d'elle-même à 50°. Maintenir l'agitation pendant 2 heures. Ajouter 150 cm

d'eau et un égal volume d'acétate d'éthyle. Décantier et laver la solution organique 2 à 3 fois avec 50 cm³ d'eau. Sécher et évaporer le solvant. Il reste une huile épaisse qui pèse 16 g et qui cristallise bientôt. Recristalliser dans le méthanol. Le produit fond à 104-106° (Litt. F = 108°). Le produit sec pèse 8 g.

Analyse : $C_{11}H_{12}ON_2 = 234$ Calc. % C 70,18 H 6,43 N 14,88
Tr. 70,07 6,64 14,83

Remarque I -

Une opération identique faite à partir de la phénylhydrazone de l'acide lévulique conduit au même produit.

Remarque II -

La distillation directe de la phénylhydrazone du lévulate d'éthyle (ou de l'acide lévulique) à 210° sous un vide de 25 mm fournit avec 85 % de rendement la pyridazinone précédente (F = 108-109°).

b) Saponification

Phényl-2 méthyl-6 pyridazinone-3	PM = 188	2 g
Potasse		2 g
Alcool méthylique		8 cm ³

Le produit ne se dissout pas à froid. Saponifier par une nuit d'ébullition à reflux. En refroidissant tout se prend en masse. Dissoudre dans l'eau, acidifier par l'acide chlorhydrique. Un produit jaune précipite à la neutralité. Essorer, laver à l'eau, F = 107° (Litt. F = 108°). Rendement 0,8 g.

Analyse : $C_{11}H_{14}O_2N_2 = 206$ Calc. % : C 64,06 H 6,84 N 13,58
Tr. : 64,10 6,83 13,01

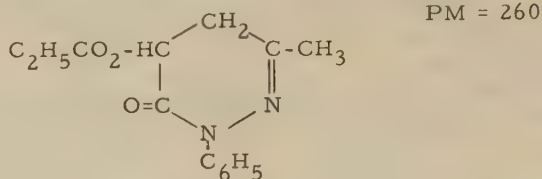
Ce produit est instable c'est la phénylhydrazone de l'acide lévulique.

c) Cyclisation en indole

Phényl-2 méthyl-6 pyridazinone-3	2 g
Acide acétique	10 cm ³
Acide chlorhydrique	10 cm ³

Porter à l'ébullition à reflux pendant 20 minutes. Un produit grisâtre précipite peu à peu. Essorer après refroidissement. Rendement 1,6 g soit 76 %. Le point de fusion (195°) est identique à celui de l'acide méthyl-2 indolyl-3 acétique, le mélange de ces deux corps fond également à cette température (197°).

3 - Phényl-2 carbéthoxy-4 méthyl-6 pyridazinone-3



a) Préparation

Phénylhydrazone de l'acétonylmalonate d'éthyle PM = 306 0,65 mol. 20 g

Le mode de préparation à l'aide du PPA est identique à celui de la phényl-2 méthyl-6 pyridazinone. L'huile obtenue en fin d'opération (Rendement = 16 g) ne cristallise pas. Elle est distillée à 180-190° sous un vide de 0,2 à 0,1 mm. C'est une huile marron clair qui pèse 9 g.

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2 = 260$ Calc. % : C 64,60 H 6,15 N 10,75
(1) Tr. : 65,90 6,22 10,3

Au bout d'un certain temps dans l'huile apparaissent de beaux cristaux en forme de longues aiguilles. Elles sont séparées par essorage sur verre fritté, puis recristallisées dans le méthanol (Rendement 1,1 g), F = 84° (point de fusion inchangé après trois recristallisations). L'analyse montre qu'il s'agit d'un isomère de l'ester malonique obtenu précédemment avec le BF_3 étherate (p. 160, F = 122°).

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N} = 289$ Calc. % : C 66,42 H 6,62 N 4,84
Tr. : 66,38 6,70 4,78

Le spectre U.V. confirme une structure indolique.

L'huile est redistillée une deuxième fois ($\text{Eb}_{0,1} = 174-180^\circ$). On obtient 7 g de liquide marron clair. Il s'y reforme peu à peu (2 à 3 jours) des cristaux identiques aux précédents (F = 83°, mélange F = 83°). L'huile est analysée à nouveau.

(2) Tr. % : C 65,11 H 6,13

Après une troisième distillation (175-180°/0,1, on obtient 5,6 g d'huile qui possède l'analyse suivante :

(3) Tr. % : C 64,95 H 6,12 N 10,31

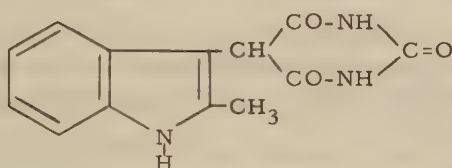
Le spectre U.V. est compatible avec une structure de pyridazinone
($\lambda_{\text{max}} = 2370 \text{ \AA} (18)$).

b) Saponification

Huile	2 g
Potasse	2 g
Méthanol à 80 %	8 cm ³

On a une solution jaune clair qui fonce peu à peu au cours de l'ébullition. Il se dépose un produit solide au bout de 15 minutes. Cette saponification est conduite comme la précédente. Le produit obtenu qui est huileux est distillé au grand vide. Il y a une forte décomposition mais on recueille cependant une petite quantité (0,5 g) de produit qui cristallise dans le ballon, F = 105-106°. Recristallisé dans le méthanol, ce corps est identifié à la pyridazinone obtenue à partir de l'acide lévulique (cf. p. 162, F = 107°).

D - ACIDE (METHYL-2' INDOLYL-3')-5 BARBITURIQUE 4393 CT (6)



Ester éthylique de l'acide méthyl-2 indolyl-3

malonique F = 120°, PM = 289 0,014 mol.

4 g

Urée PM = 60 0,014 mol.

0,8 g

Alcool anhydre

5 cm³

Sodium PM = 23 0,014 mol.

0,32 g

En chauffant un peu, dissoudre le diester et l'urée dans l'alcool. Faire d'autre part l'éthylate de sodium et l'ajouter à la solution précédente. Chauffer pendant 6 heures à l'ébullition à reflux : il se forme peu à peu un dépôt solide dans le fond du ballon. Après un repos de 12 heures environ, essorer le produit solide légèrement coloré en beige. Le laver avec un peu d'alcool. Il pèse brut 3 g. Ce produit est redissous dans 30 cm³ d'eau, additionné de noir végétal, porté à l'ébullition quelques minutes et filtré. La solution alcaline refroidie est acidifiée par l'acide chlorhydrique 4 N à pH 3. Amorcer la cristallisation et laisser le produit solide se former lentement à la glacière. Ce corps jaunit à la longue et fond à 280-285°, en se décomposant. Il pèse 2,8 g soit un rendement de 80 %. L'analyse montre qu'il s'agit de l'acide anhydre. Le produit est assez soluble dans l'eau mais on peut cependant l'y recristalliser.

Analyse : C₁₃H₁₁O₃N₃ = 257 Calc. % : C 60,69 H 4,30 N 16,34

Tr. : 63,01 4,52 16,06

Le filtrat alcoolique neutre est évaporé à sec ; il abandonne 1,6 g de résidu plus ou moins solide. C'est un mélange de matière première n'ayant pas réagi et du produit cherché. Dissoudre le tout dans l'eau en chauffant légèrement puis, après refroidissement, extraire à l'acétate d'éthyle. La partie aqueuse colorée mais limpide est acidifiée à pH 3. Après une nuit de glacière, essorer le produit obtenu. Il est plus coloré que la fraction précédente, il fond avec décomposition vers 200°. Son point de fusion instantané est à 210°.

L'analyse montre qu'il s'agit d'un hydrate à deux molécules d'eau de l'acide méthyl-2 indolyl-3 barbiturique.

Analyse : $C_{13}H_{11}O_3N_3 + 2H_2O = 257 + 36$ Calc. % : C 53,26 H 5,12
Tr. : 53,19 5,44

Si on chauffe vers 115° ce produit en présence d'anhydride phosphorique et dans le vide, on obtient un hydrate n'ayant qu'une seule molécule d'eau.

Analyse : $C_{13}H_{11}O_3N_3 + H_2O = 257 + 18$ Calc. % : C 56,72 H 4,73
Tr. : 56,80 5,09

Mais à partir de cet hydrate, nous n'avons pas pu par séchage prolongé, même à plus haute température, obtenir le produit anhydre isolé en premier et qui cristallise d'emblée après la neutralisation du sel de sodium.

- - o o O o o - -

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre III

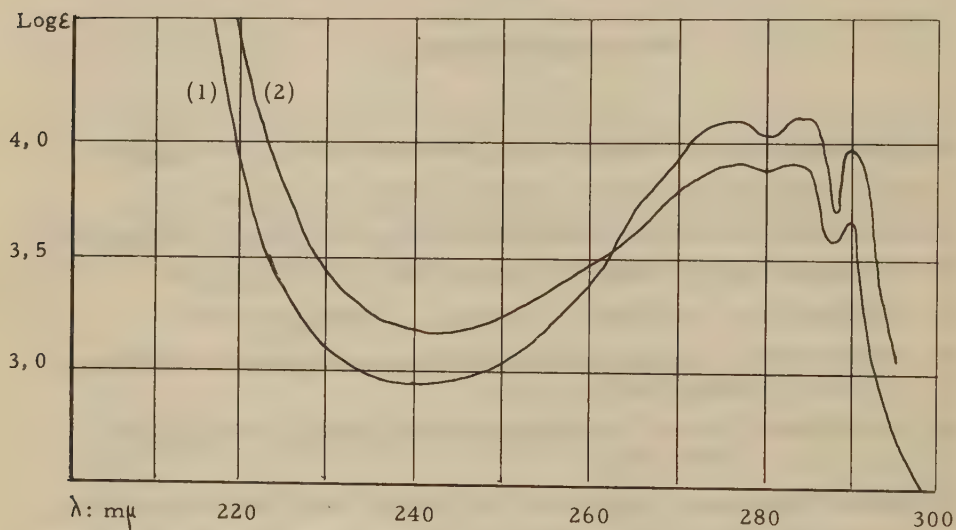
Partie Expérimentale

- 1 - H. BANGANZ, K. H. DOSSOW et W. HOMANN Ber., 1933, 86, 151
- 2 - Organic Synthèses John Wiley, London, 1943, Vol. 23, p. 8
- 3 - W. H. PERKIN et C. H. G. SPRANKLING J. chem. Soc., 1889, 75, 13
- 4 - W. H. PERKIN et H. S. PINK J. chem. Soc., 1925, 127, 191
- 5 - E. FISCHER et A. DILTHEY Ann. Chem., 1904, 335, 334
- 6 - E. FOURNEAU, Préparation des médicaments organiques Baillièrre et Fils, Paris, 1921, p. 310
- 7 - H. ASPELUNG, Finska, Kemintsam fundets. Medd., 1939, 48, 87 ;
C. A., 1939, 8182
- 8 - Synthèses Organiques, Masson et Cie, Paris, 1949, Vol. II, p. 29
- 9 - A. V. KERSANOV et Y. IVASHENKO J. Gen. Chem. (S. S. S. R.), 1938,
8, 1576 ; C. A., 1939, 4586¹
- 10 - C. D. HURD et M. L. M. C. AULEY, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 1650
- 11 - H. GAULT et T. SALOMON Ann. Chem., 1924, 10, 133
- 12 - Synthèses Organiques, Masson et Cie, Paris, 1949, Vol. II, 186
- 13 - E. FISCHER, Ann. Chem., 1886, 236, 149
- 14 - E. FISCHER, Ann., 1886, 236, 131
- 15 - H. D. KISMAN, D. W. FARNSWORT et B. WITKOP J. amer. chem. Soc.,
1952, 74, 3948
- 16 - R. G. GILMORE et W. S. MORTON, J. amer. chem. Soc.,
1951, 73, 1411.
- 17 - W. G. OVEREND et L. F. WIGGINS J. chem. Soc., 1947, 549
- 18 - W. G. OVEREND L. F. WIGGINS et L. TURTON J. chem. Soc. 1950, 3565

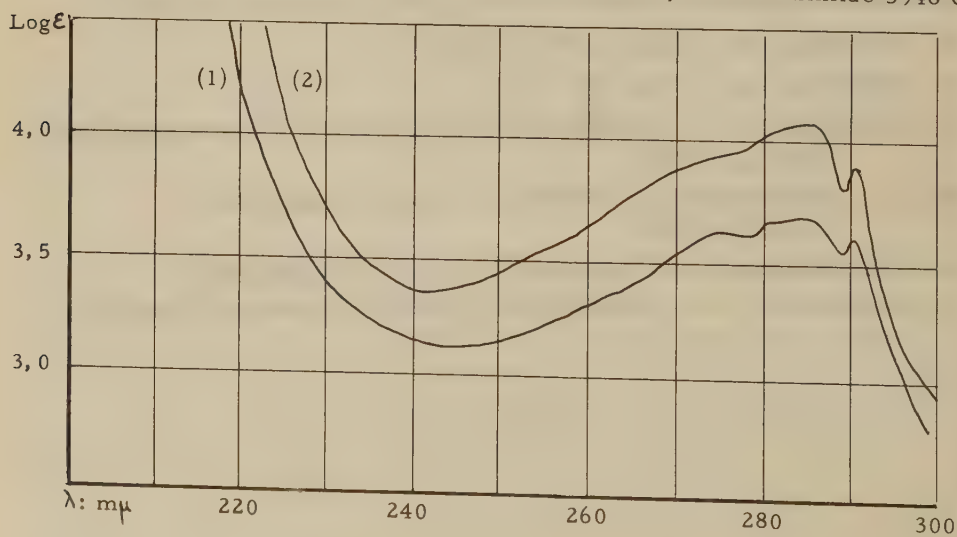
SPECTRES D'ABSORPTION EN LUMIERE ULTRAVIOLETTE

Ester indolyl-3 malonique

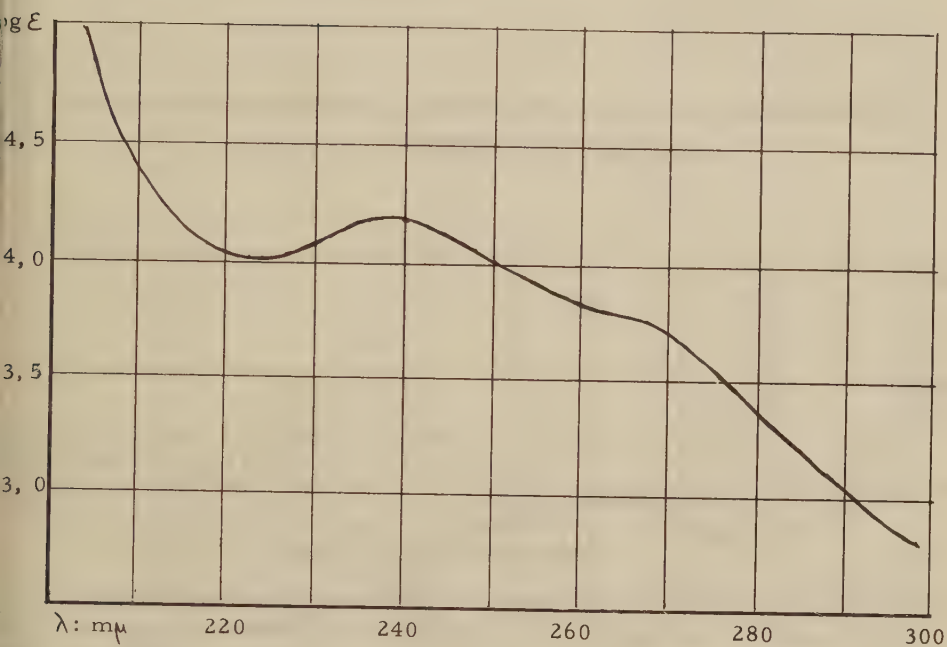
(1) : BF_3 étherate $F = 122^\circ$ - (2) : acide polyphosphorique $F = 85^\circ$



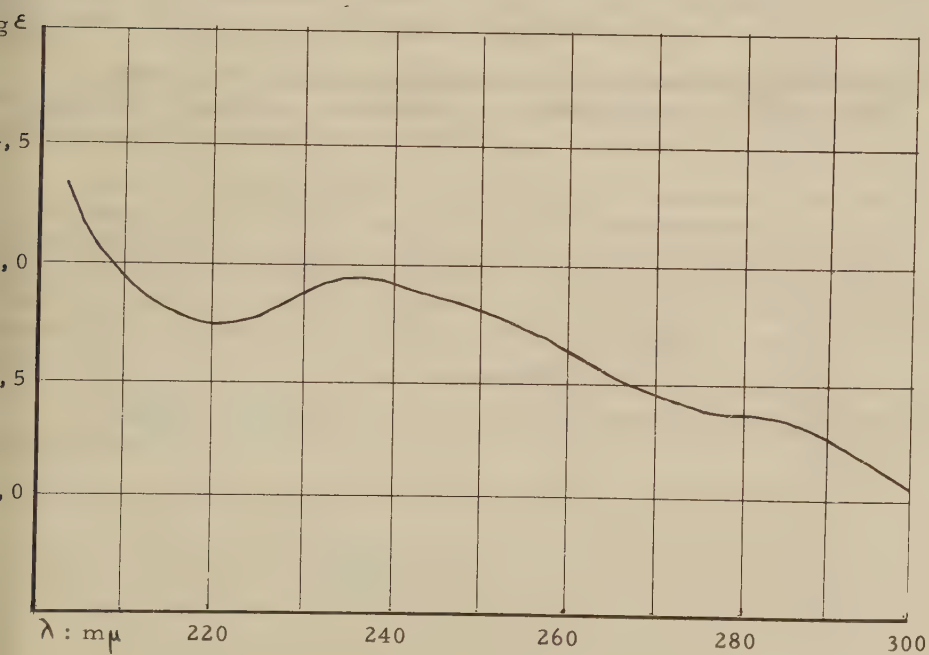
(1) : acide indolyl-3 succinique 4035 CT - (2) : indolyl-3 succinimide 3948 CT



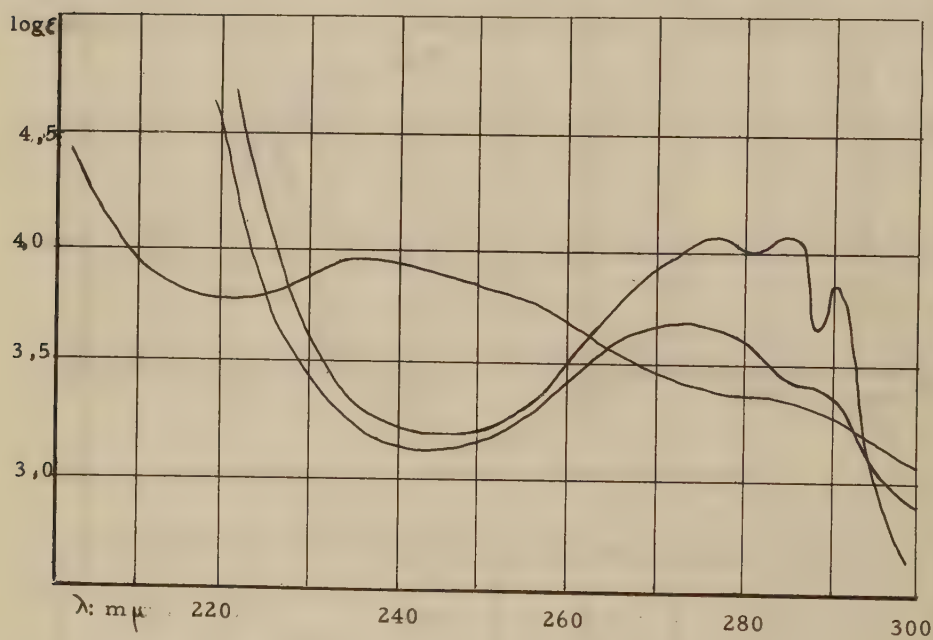
Phényl-2 méthyl-6 pyridazinone-3



Phényl-2 carbéthoxy-4 méthyl-6 pyridazinone-3



Transposition de la phényl-2 carbéthoxy-4 méthyl-6 pyridazinone-3
en indole correspondant



- - o o O o o - -

PARTIE PHARMACOLOGIQUE

Du point de vue pharmacologique, les composés que nous avons synthétisés se classent en deux catégories :

- I - Les pyrrolidines et les pipéridines
- II - Les succinimides et les glutarimides

Les dérivés de la première catégorie peuvent avant tout être considérés comme des analogues structuraux de la 5-hydroxytryptamine ; à ce titre, on pouvait s'attendre à y trouver, soit des produits à action mimétique de la sérotonine, soit des antagonistes des effets de cette dernière substance, soit enfin, en raison du rôle - encore mal défini mais très probable de la 5-hydroxytryptamine dans le fonctionnement du système nerveux central, des corps à action stimulante ou sédative.

L'importance théorique et pratique de composés indoliques doués d'une ou plusieurs de ces propriétés a déjà été soulignée à plusieurs reprises dans les travaux de ce Laboratoire.

Dans la seconde catégorie, ce sont essentiellement les groupements succinimides et glutarimides qui, à priori, devaient orienter l'activité de la molécule ; on sait en effet que divers dérivés de ce type présentent des propriétés centrales importantes dont la plus notable est l'activité anticonvulsivante, appliquée, dans certains cas, par exemple celui de la N-méthylphényl-2 succinimide (Phensuximide) à la thérapeutique du "petit mal" épileptique.

C'est donc dans cette direction qu'ont été orientés nos essais pharmacologiques.

I - LES PYRROLIDINES ET LES PIPERIDINES

TECHNIQUES

Les techniques utilisées pour la mise en évidence,

- des propriétés mimétiques de la 5-hydroxytryptamine et antisérotonine sur l'utérus isolé de ratte et sur la pression artérielle du chien, narcosés,
 - de l'action analgésique chez la souris,
 - du pouvoir hyperthermisant chez le lapin,
 - de la toxicité et des propriétés centrales générales chez la souris,
- sont les suivantes :

I - ACTIONS SUR L'UTERUS DE RATTE

Les essais ont été réalisés sur des cornes utérines de rattes (100-150 g) dont l'oestrus était provoqué par l'injection la veille et l'avant-veille de l'expérience de 0,5 ml/100 g d'une solution de diéthyl stilboestrol à 50 μ g/ml (soit 25 μ g par 100 g d'animal). Les cornes utérines étaient placées dans des bains de 30 ml maintenus à la température de 28° ; leurs contractions étaient enregistrées avec un levier isotonique à inscription frontale. Le liquide utilisé (solution de Jalon modifiée) avait la composition suivante (en g/l) :

NaCl : 9

KCl : 0,42

CaCl₂, 2H₂O : 0,008 ; CO₃HNa : 0,5

Glucose : 0,5

En raison de la lenteur du développement de l'action de la plupart des antisérotonine les pouvoirs antagonistes ont été recherchés avec la technique de Gaddum et collaborateurs (1).

On commençait par déterminer la dose témoin de sérotonine qui, dans le liquide normal, provoque de façon reproductible une contraction d'amplitude sous maximale ; dans ce but, on ajoutait la sérotonine au bain à l'aide d'une seringue toutes les trois minutes, on enregistrait chaque contraction pendant 1 minute ce qui, pour chaque dose, permettait au phénomène d'atteindre son plein développement puis on lavait la préparation, par reflux pendant 15 secondes ; l'organe reposait donc entre chaque administration pendant 1 minute 45 secondes.

Cet étalonnage étant réalisé, on substituait au liquide normal, du liquide additionné du corps à étudier puis, toujours à trois minutes d'intervalle, on administrait de la sérotonine, de façon à obtenir une contraction égale à celle prise comme témoin lors de l'étalonnage, les lavages étant réalisés avec la solution d'inhibiteur.

On détermine ainsi la dose de sérotonine qui provoque une contraction égale à celle prise comme témoin après 1/2 heure de contact de la solution d'antagoniste avec l'organe ; l'activité est exprimée par le rapport de cette dose à celle qui engendrait la même contraction avant l'adjonction de l'antagoniste ; ce rapport de doses est d'autant plus élevé que l'antagonisme est plus intense ; il varie non seulement avec le produit mais encore avec la concentration de ce dernier dans le liquide. Nous avons systématiquement utilisé, pour chaque antimétabolite la concentration de 0,1 mg/litre et aussi, pour certains, la concentration de 1 mg/litre.

Dans quelques essais supplémentaires, nous avons ajouté les produits étudiés directement au bain contenant l'organe pour rechercher s'il n'avait pas d'action contracturante, mimétique de celle de la sérotonine.

II - ACTIONS CHEZ LE CHIEN NARCOSE

Les essais ont été réalisés chez des chiens chloralosés (110 mg/kg I. V.) et ventilés artificiellement. La pression artérielle était enregistrée, à partir d'une carotide, avec un manomètre à mercure et l'électrocardiogramme (en dérivation II) avec un appareil à inscription directe de marque Galiléo.

La sérotonine a été injectée par la veine saphène, à des doses variant selon la sensibilité de l'animal, entre 50 et 100 μ g/kg. Pour ces doses les effets cardiovasculaires de la sérotonine comportent plusieurs phases:

- une hypotension avec bradycardie initiale, attribuée le plus souvent à un effet réflexe Bezold Jarisch ; cette phase est toujours présente mais son intensité est très variable d'une injection à l'autre et ses modifications se prêtent mal à des déterminations quantitatives systématiques;

- une hypertension qui comporte, en réalité, deux phases : l'une rapide (flèche) dans la genèse de laquelle intervient un réflexe sinocarotidien et l'autre plus lente, en forme de dôme, dont l'origine est complexe, cardiaque et vasculaire. Cette réponse est fidèle si l'on espace les injections de sérotonine de 10 à 15 minutes;

- enfin une hypotension tardive qui est modérée et peu reproductible pour les doses utilisées.

Les essais comportaient tout d'abord un étalonnage prolongé de l'animal avec de la sérotonine, injectée toutes les 10 ou 15 minutes jusqu'à obtention de réponses stabilisées. Le chloralose est, en effet, lui-même, chez certains animaux, un antagoniste de l'hypertension par la sérotonine dont l'action se dissipe en des temps variables. Lorsque, éventuellement, l'animal devait être chloralosé en cours d'expérience, on l'étalonnait à nouveau jusqu'à nouvelle stabilisation des réponses.

Le corps étudié était alors administré, par la voie intraveineuse, dans une première série d'essai à des doses successives de 0,5, 1, 2, 4 et 8 mg/kg I. V. et, dans une deuxième série de contrôles, à des doses

encadrant celle qui avait été préalablement trouvée efficace.

Après chaque administration du corps étudié, on répétait les injections de la dose test de sérotonine - toujours à 15 minutes d'intervalle - et on attendait chaque fois que l'effet de cette dernière redevienne normal avant d'étudier l'action de la dose supérieure de l'antagoniste.

On a ainsi déterminé, pour chaque corps, la dose qui réduit de 50 % la seconde phase de l'hypertension, cette phase ayant été également utilisée préférentiellement par Shaw et Woolley (2).

Conjointement à l'action vis-à-vis de la sérotonine, on a, systématiquement, recherché les influences sur l'hypertension adrénalinique ; 2 à 5 μ g/kg de cette dernière substance étaient injectés, entre chaque administration de sérotonine ; des témoins nous ont montré qu'il n'y avait pas d'interférences appréciables entre la sérotonine et l'adrénaline, tout au moins avec les doses utilisées.

III - TOXICITES CHEZ LA SOURIS, DETERMINATION DE LA DOSE LETHALE 50 % APPROXIMATIVE

On utilise des souris des deux sexes, pesant de 15 à 25 g et de même souche. Les injections s'effectuent par voie sous-cutanée sous la peau de la nuque de l'animal ; les concentrations des solutions sont telles que l'on administre toujours un volume de 0,5 ml par 20 g de poids corporel. On relève le nombre de morts et les symptômes, 5, 30 minutes, 1, 2, 4, 8 heures, 1 et 2 jours après les administrations. Un groupe de 5 souris est employé par dose.

La dose toxique 50 % approximative est la dose (en mg/kg) de la progression logarithmique (de raison 2) qui tue 2 ou 3 souris sur 5.

S'il y a 0 ou 1 mort à une des doses de la progression et 4 ou 5 à la suivante, on prend comme dose toxique la valeur interpolée. 15 à 20 souris sont généralement utilisées par produit.

IV - ACTION ANALGESIQUE CHEZ LA SOURIS

Nous avons utilisé la méthode analgésimétrique de Woolfe et Mac Donald (3), modifiée par Jacob et Blozovski (4), dont le principe consiste à placer une souris sur une plaque chauffante et à mesurer le temps d'apparition d'une réaction au stimulus thermoalgésique. L'appareillage utilisé est celui décrit par Eddy et Leimbach (5); il consiste en un récipient métallique porteur de tubulures pour la mise en place d'un thermomètre et d'un réfrigérant à reflux ; il repose sur un réchaud électrique de modèle courant et contient du méthanol maintenu à ébullition ($E_b = 64,7^\circ$) ; sa paroi supérieure sert de plaque chauffante ; un cylindre de verre sans fond y est placé ($d = 13$ cm $h = 16$ cm) ; les souris sont exposées individuellement dans cette enceinte jusqu'à apparition de la première réponse nette (léchement ou bond), ou bien en absence de réponse (souris traitées) pendant 45 secondes (cut off time) durée maximale permettant d'exposer une souris par minute.

Deux expositions sont réalisées, la première 30 minutes, la seconde 90 minutes après l'injection du produit étudié ; on met en oeuvre des groupes de 5 souris par dose, et une gamme posologique de raison 2 dont le terme supérieur est le quart de la DL-50 approximative. Les injections sont réalisées par voie sous-cutanée (0,5 ml/20 g).

Après chaque mesure, on effectue la moyenne arithmétique des temps de réaction dans chaque groupe de 5 souris ; on compare la valeur obtenue à celle observée chez un groupe témoin (5 souris) ne recevant rien et exposé conjointement aux groupes traités. Pour chaque souche de souris employées au Laboratoire, une étude statistique sur de nombreux animaux témoins permet d'établir le temps de réaction moyen avec les valeurs extrêmes et la déviation standard.

On considère comme dose active liminaire la dose de la progression 25, 50, 100 mg/kg sous-cutanée qui porte le temps de réaction moyen du groupe de 5 souris à une valeur d'au moins 20 secondes (le temps de la réaction des contrôles étant toujours beaucoup plus bref (5 secondes)).

V - ACTION SUR LA TEMPERATURE DU LAPIN

a) Triage des animaux

On utilise des lapins de deux à trois kilogrammes, leur température rectale est mesurée deux fois de suite, entre 14 et 18 heures, à des temps 0, 1, 2 et 3 heures. Les températures sont prises avec un thermomètre fin, enfoncé d'environ 5 cm. Les animaux dont la température rectale atteint 40° ou subit, d'une mesure à l'autre des fluctuations égales ou supérieures à 0,5°, sont éliminés;

b) Essais

Les animaux, à jeun depuis la veille, sont introduits dans des cages individuelles placées deux heures avant la première détermination dans la pièce où se déroulera l'expérience.

Les mesures de la température sont effectuées 1/2 heure avant l'injection des produits et au temps 0, puis 1/2 heure, 1, 2, 3 heures après.

Au temps 0, chaque lapin reçoit 1 ml/kg par voie intraveineuse soit d'eau distillée, soit d'une solution apyrogène de chlorure de sodium à 9°/oo, soit d'une solution du corps à étudier. Les produits insolubles dans l'eau ou le chlorure de sodium à 9°/oo sont injectés, en solution, ou en suspension homogène, dans un des solvants suivants :

- diméthylformamide (D. M. F.), eau distillée stérile : 1/4

- diméthylformamide - chlorure de sodium apyrogène 9°/oo : 1/4.

On relève pour chaque produit, à la dose de 3 mg/kg, le plus grand écart de température observé au cours des quatre déterminations, par rapport à la température témoin.

En plus de ces diverses actions, on a précisé, chez la souris pour quelques-uns des corps que l'épreuve générale avait caractérisés comme stimulants centraux la nature et l'intensité de cette action. Pour cela, on a recouru à l'étude des antagonismes préventif et curatif vis-à-vis de la réserpine.

Antagonisme préventif vis-à-vis de la réserpine

Cette propriété est avant tout caractéristique des corps antidépresseurs doués du pouvoir d'inhiber les monoamine-oxydases cérébrales (Biel et collaborateurs (6)).

On a administré le corps étudié par voie intrapéritonéale aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg à des groupes de 3 souris - 3 heures plus tard, on injecte également par voie intrapéritonéale, 5 mg/kg de réserpine et dénombre les souris qui ne présentent pas de ptosis.

Les corps de référence sont l'iproniazide (sulfate), active à 100 mg/kg et la phénylisopropylhydrazine (chlorhydrate), active à 10mg/kg.

Antagonisme curatif vis-à-vis de la réserpine

Il est caractéristique des stimulants centraux du type amphétamine. La réserpine (5 mg/kg I. P.) est injectée 4 heures avant le produit étudié. 3, 10 et 30 mg de ce dernier sont alors administrés par la même voie à des groupes de 3 souris ; on observe la régression éventuelle du ptosis.

L'amphétamine supprime, à la dose de 3 mg/kg, le ptosis chez les 3 souris pendant une à deux heures.

RESULTATS (Tableaux I, II, III)

A - ACTIVITES MIMETIQUES DE LA 5-HYDROXYTRYPTAMINE

L'un de nos composés le 3977 CT (dérivé non substitué de la série des pyrrolidines) est capable de provoquer, chez le chien narcosé une stimulation respiratoire et une hypertension assez semblables à celles qu'engendre la 5-hydroxytryptamine : il est environ 10 fois moins actif que cette dernière. Il mime aussi l'action de la sérotonine au niveau de l'estomac isolé de rat et du coeur isolé de lapin, où son activité relative varie entre 1 et 1/1000 selon l'effet considéré (1 pour l'effet dépresseur cardiaque ; 1/10 pour l'action inotrope positive ; 1/100 pour l'effet parasymphatique cardiaque ; 1/100 à 1/1000 pour la contracture de l'estomac isolé.

Cette propriété est déprimée et elle devient pratiquement inexistante, par toutes les substitutions, qu'il s'agisse de la méthylation ou de l'éthylation de l'azote indolique, de la benzylolation de l'azote pyrrolidinique ou de la méthoxylation en position 5.

B - ACTIVITES ANTISEROTONINE

1° - Au niveau de l'utérus isolé de ratte

D'une façon très générale, les activités antisérotonine sont modérées et la gamme des variations des coefficients, pour la concentration de 0,1 mg/l s'étend seulement depuis 1 (aucune activité : 3896 CT, 3898 CT, 4150 CT) jusqu'à 10 (activité nette mais peu intense : 4047 CT, 4048 CT, 4052 CT). En d'autres termes, les activités de nos produits se situent au niveau de celle du BAS (benzyl-1 méthyl-2 aminoéthyl-3 méthoxy-5 indole) (coefficient de 2), lui sont parfois supérieures, mais n'atteignent jamais celle du 3864 CT (phénéthyl-1 diméthylaminoéthyl-3 méthoxy-5 indole)(7) (coefficient de 150 après un contact d'une heure) synthétisé dans ce Laboratoire et à fortiori celles du LSD (diéthylamide de l'acide lysergique) ou de la dibénamine ou de la dihydroergotamine.

Dans ces conditions, il est malaisé d'établir des relations étroites entre la structure chimique et l'activité.

Les faits les plus nets sont :

a) Dans la série des pyrrolidines non méthoxylées en position 5, l'influence favorable de la présence conjointe d'un groupement benzyle sur l'azote pyrrolidinique et d'un substituant méthyle ou éthyle sur l'azote pyrrolidinique, les 3898 CT et 3896 CT étant nettement plus actifs que tous les autres corps.

b) Dans la série des pyrrolidines méthoxylées en position 5,

- l'influence faible mais systématiquement défavorable de ce groupe méthoxy (4047 < 3894 ; 4048 < 3895 ; 4049 < 3896) ;

- celle également faible mais souvent favorable de la benzylation de l'azote indolique (4044 > 4047 ; 4045 > 4048 ; 3958 = 4049).

c) Dans la série des pipéridines

L'influence favorable de la méthylation de l'azote pipéridinique mais non pas de sa benzylation.

Dans la majorité des cas, les activités des pipéridines sont semblables à celles des pyrrolidines correspondantes (4050 = 3893 ; 4051 = 3894 ; 4135 = 4049) mais elles peuvent être aussi nettement inférieures (4052 < 3896 ou supérieures (4150 > 4047).

2° - Vis-à-vis de l'hypertension par la 5-hydroxytryptamine chez le chien narcosé

Plusieurs de nos composés ont des activités nettes, modérément supérieures à celles du BAS (DA-50 : 4 mg/kg I. V.). Ce sont :

le 3977 CT (DA-50 : 0,5 à 2 mg/kg I. V.) pyrrolidine non substituée qui représente un cas particulier: en effet, comme nous l'avons signalé, ce corps est aussi mimétique de la sérotonine et son pouvoir antagoniste est vraisemblablement apparenté au phénomène de tachyphylaxie que présente

la sérotonine vis-à-vis de ses propres effets ;

les 4044, 4045 et 3968 CT (DA-50 : 2 mg/kg I. V.) c'est-à-dire trois pyrrolidines, méthoxylées en position 5, substituées sur l'azote pyrrolidinique et benzylées sur l'azote indolique ;

les 4050 et 4051, de la série des pipéridines.

Quelques relations entre la structure et l'activité peuvent être dégagées qui, dans l'ensemble, sont différentes de celles observées pour l'action antisérotonine au niveau de l'utérus isolé . Pour toutes les pyrrolidines, c'est l'influence défavorable de toutes les substitutions étudiées, le 3977 CT étant le corps le plus actif dans la série des pyrrolidines non méthoxylées en position 5.

La méthylation en 1 est cependant moins défavorable que l'éthylation. Dans celle des pyrrolidines méthoxylées, les dérivés benzylés sur l'azote indolique sont systématiquement plus actifs que leurs homologues méthylés. La méthoxylation elle-même n'a pas, dans les cas étudiés, de rôle important (4047 = 3094 ; 4045 = 3895 ; 4049 = 3896).

Dans la série des pipéridines, il est malaisé de dégager une influence univoque : les effets de substituants sur l'azote pipéridinique de la méthoxylation en position 5 étant variables selon les termes considérés et les pipéridines étant d'activité tantôt supérieure (4050 > 3893 ; 4051 > 3894) tantôt égale (4150 : 4047 ; 4135 : 4049) tantôt inférieure (4053 > 3896) aux pyrrolidines correspondantes.

C - ACTIVITES DIVERSES CHEZ LE CHIEN NARCOSE

La plupart des dérivés ont un pouvoir adrénolytique modéré ; en général inférieur à leur activité antisérotonine, parfois égal (3978, 3895, 3898 CT). Ils ont aussi une action cardiotoxique analogue à celle qui a été décrite pour le BAS (8) ; elle est le plus développée pour les 3894 et 3895 CT et pour leurs correspondants 5 méthoxylés.

Pour plusieurs d'entre eux (3893, 3894, 3895, 3896, 3897, 3898 CT, pyrrolidine non méthoxylée), on a recherché un éventuel pouvoir vagolytique qui, s'il existe, est très modéré.

La plupart de ces composés ont aussi des actions hypotensives transitoires.

Deux pyrrolidines : le 3893 CT (méthylé sur l'azote indolique) et davantage le 3975 CT (benzylé sur cet azote et méthoxylé en 5) ont eu des actions hypotensives plus durables.

D - ACTIONS CENTRALES

Elles ont été étudiées chez la souris, tout d'abord à l'occasion de la recherche systématique des doses toxiques et ensuite avec des tests plus particuliers destinés à préciser le niveau de deux des trois types d'activités que les premiers essais avaient détectés.

Quantitativement, la toxicité de nos dérivés varie peu : leur DL-50 par voie sous-cutanée oscille entre 150 et 300 mg/kg s. c. à l'exception du 3975 CT, dont la DA-50 est de 600 mg/kg ; elle appelle donc peu de commentaires sous l'aspect des relations structure-toxicité.

Tout au plus, on remarquera :

- a) que dans les séries des pyrrolidines, les dérivés benzylés sur l'azote pyrrolidinique sont souvent (3896, 3898, 4049 et 3968 CT) moins toxiques que leurs homologues hydrogènes méthylés ou éthylés;
- b) que le groupe méthoxy en position 5 diminue la toxicité dans la série des pyrrolidines mais l'accroît dans celle des pipéridines.

Nos dérivés se différencient mieux par la symptomatologie de l'intoxication qui a permis d'individualiser, parmi des corps provoquant des syndromes mixtes de dépression et d'excitation :

- des sédatifs
 - des stimulants
 - des corps dont l'action mixte n'était pas sans rappeler celle de la morphine.
- Les sédatifs.

Leur intérêt réside dans la longue durée de la dépression locomotrice qu'ils provoquent à dose toxique : le plus remarquable des représentants de cette catégorie a été le 4050 CT, premier terme de la série des pipéridines méthylées sur l'azote indolique qui a provoqué des états stuporeux durant plusieurs jours ; son dérivé méthylé sur l'azote pipéridinique, le 4051 CT, a eu une action similaire mais moins typique et moins durable (un jour).

Il en a été de même pour 3 dérivés de la pyrrolidine qui étaient tous trois porteurs d'un groupe benzylé, tantôt sur l'azote pyrrolidinique (4049 et 3978 CT) tantôt sur l'azote indolique (3975 CT).

L'étude des actions à doses plus faibles, avec des tests appropriés, devra montrer si leur pouvoir sédatif présente un coefficient pharmacologique intéressant.

- Les stimulants.

Ce sont les 3977 CT, 3894 CT et 3895 CT, tous trois de la série des pyrrolidines non méthoxylées.

Le premier est le dérivé non substitué dont nous avons déjà signalé qu'il avait, à d'autres niveaux, des actions ressemblant à celles de la tryptamine ; c'est cette dernière qu'il rappelle également chez la souris ; il provoque en outre des secousses segmentaires de type nicotinique. Son action est modérée et il n'a pas été capable, à 30 mg, d'antagoniser la réserpine.

Les 3894 CT et 3895 CT en sont les dérivés méthylés sur l'azote indolique et soit méthylé (3894 CT) soit éthylé (3895 CT) sur l'azote pyrrolidinique : ils provoquent, à doses subtoxiques, une excitation intense, se traduisant par des tremblements, des bonds et accompagnée d'hypersalivation et de lacrymation. Ils ont, l'un et l'autre, antagonisé la sédation résépinique mais selon des modalités différentes.

Le 3894 CT a levé cette sédation, ce qui l'apparente à l'amphétamine ; il est cependant moins actif que cette dernière car 30 mg/kg (au lieu de 3) sont nécessaires pour obtenir un effet net.

Le 3895 CT l'a prévenue, agissant ainsi comme le font les inhibiteurs des monoamine-oxydases : actif à 30 mg/kg, il se situe entre l'iproniazide et la phénylisopropylhydrazine ; son action a toutefois été beaucoup plus brève (moins de trois heures) que celle de ces substances de référence.

Ni l'un ni l'autre de ces corps n'ont eu d'action sur la température du lapin à 3 mg/kg.

- Les corps à activités mixtes.

Ils ont été aussi des pyrrolidines, méthoxylées (4048 et 4045 CT) ou non (3896 CT). Les deux premiers ont aussi en commun d'être éthylés sur l'azote pyrrolidinique.

Ces trois corps ont également été caractérisés par le fait qu'ils prolongent nettement le temps de léchement de souris exposées à un stimulus thermoalgésique pour une dose représentant le quart de leur DL-50. Ceci confirme leur parenté pharmacologique avec les analgésiques morphiniques ; leur activité représente seulement environ le septième de celle de la morphine.

Un composé pipéridinique, le 4051 CT, a également eu une action analgésique à coefficient pharmacologique suffisant (dose active 50 mg : coefficient 6) ; son activité, légèrement supérieure à celle des pyrrolidines, reste cependant 5 fois inférieure à celle de la morphine.

En conclusion,

les indolylpyrrolidines et les indolylpipéridines que nous avons synthétisées sont toutes des antagonistes de la 5-hydroxytryptamine : au niveau de l'utérus isolé de ratte, leur activité est en général modérée et n'atteint pas celle d'analogues structuraux déjà synthétisés dans ce Laboratoire ; vis-à-vis de l'hypertension provoquée par la sérotonine chez le chien, plusieurs, efficaces à 2 mg/kg I. V., comptent parmi les plus

actives des molécules de ce type connues jusqu'à présent, sans toutefois encore pouvoir concurrencer des agents tels que le LSD, l'UML (butanol-amide de l'acide 1-méthyl lysergique), la cyproheptadine ou le BAS-phénol.

L'une d'entre elles, le 3977 CT, est un mimétique de la sérotonine plus exactement - en raison de quelques-unes de ses modalités d'action - de la tryptamine ; il est intéressant de constater que cette propriété - à l'exception de son action stimulante centrale - a été considérablement diminuée par toutes les substitutions que nous avons effectuées sur cette molécule.

Enfin, nous y avons caractérisé des analgésiques à action modérée, des stimulants dont l'un, le 3895 CT, a une activité intermédiaire entre celles de l'iproniazide et de la phénylisopropylhydrazine et des sédatifs à action prolongée, en particulier le 4050 CT.

II - LES SUCCINIMIDES ET GLUTARIMIDES

TECHNIQUES

Ces dérivés, peu solubles, ont été mis en suspension, soit dans de l'eau distillée, soit dans de la gélose à 1 % par trituration au mortier.

I - TOXICITES AIGUES

Elles ont été recherchées chez des souris des deux sexes, d'une même souche et pesant de 15 à 25 grammes. Les suspensions étaient administrées par gavage oral, avec une sonde gastrique et par injection intrapéritonéale.

Pour chaque produit, on étudiait les effets de doses croissant en progression géométrique de raison 2, jusqu'à un maximum de 8 g/kg pour la voie buccale et 2 g/kg pour la voie intrapéritonéale.

Pour chacune de ces doses, on mettait en oeuvre un groupe de 5 animaux, mis en observation pendant huit jours. Ceci permet la détermination d'une dose léthale 50 % approximative.

II - ACTIONS ANTICONVULSIVANTES (Prévention vis-à-vis du cardiazol)

Elles ont été déterminées chez des souris appartenant à la souche utilisée pour la recherche de la toxicité aigue. Des groupes de 5, parfois 10 souris, recevaient par la voie orale des doses décroissant en progression géométrique de raison 2, depuis 1 g/kg ; chaque série expérimentale comportait régulièrement un groupe de 5 animaux témoins ; 30 minutes plus tard, on injectait, par voie intrapéritonéale, 125 mg/kg de cardiazol (volume d'administration ; 0,5 ml/20 g) ; cette quantité de cardiazol a toujours

été mortelle pour les animaux témoins. On déterminait ainsi, de façon approximative :

- la dose étudiée qui réduit de moitié le nombre d'animaux tués par le cardiazol : ceci correspond à la prévention de la crise tonique qui est la cause de la mort ;
- celle qui réduit de moitié le nombre d'animaux présentant des convulsions cliniques.

On calculait ensuite le coefficient pharmacologique , exprimé par le rapport :

$$\frac{\text{Dose toxique 50 \%}}{\text{Dose protectrice 50 \%}}$$

Le N-méthyl 2-phényl succinimide a été pris comme substance de référence.

Ces déterminations ont permis, comme on le verra, une première caractérisation très satisfaisante des produits : certains d'entre eux ont été retenus pour une étude plus détaillée, effectuée par le Docteur Julou et Mademoiselle Bardone dans les Laboratoires de Recherches de la Société Chimique Rhône Poulenc. Ce complément a comporté les déterminations suivantes :

- a) Activité dépressive : chez la souris, avec le test de la traction(9);
- b) Activité protectrice vis-à-vis des crises électriques (électrochoc supromaximal) : chez la souris, avec la technique de Swinyard et coll. (10).

Le critère est la suppression de la crise tonique des pattes postérieures. On détermine la dose ayant un effet préventif chez 50 % des animaux;

c) Activité protectrice vis-à-vis de crises chimiques. Les agents convulsivants ont été la strychnine la picrotoxine et, encore une fois, le cardiazol. Les techniques , inspirées de celle décrite par Orloff et coll. (11) différaient de celle utilisée dans le screening par le mode d'administration de l'agent convulsivant ; celui-ci était injecté par la voie intraveineuse à une vitesse constante (0,3 ml/minute) ; les concentrations des solutions aqueuses étaient de 0,01 % pour la strychnine, 1 % pour le cardiazol et 0,5 % pour la picrotoxine.

On détermine ainsi, chez les témoins et chez les traités, la dose de l'agent convulsivant qui provoque l'apparition d'une crise convulsive dont on note la nature (clonique ou tonique).

Le pouvoir anticonvulsivant, pour une dose déterminée de produit étudié, est exprimé par le rapport des doses efficaces de l'agent convulsivant, chez les animaux traités et chez les animaux témoins; l'expérience montre que pour un produit actif, ce rapport doit être supérieur à 1 dans le cas de la strychnine, à 1,33 dans celui du cardiazol et à 1,5 dans celui de la picrotonine.

RESULTATS (Tableaux IV, V, VI VII)

A - TOXICITES

D'une façon générale , les dérivés étudiés sont peu toxiques et, dans de nombreux cas il n'a pas été possible de provoquer des morts avec la dose maximale administrable par voie buccale.

Les faits essentiels sont les suivants :

- a) Par la voie buccale, tous nos composés sont moins toxiques que le phensuximide. Les moins bien tolérés sont, des dérivés non substitués sur l'azote indolique (3948 CT et 3950 CT) des dérivés éthylés sur cet azote (3843 et 3845 CT) ou éthylé sur l'azote succinimique (4062 CT);
- b) Par la voie intrapéritonéale, trois dérivés porteurs d'un groupe éthyle sur l'azote indolique (3841 CT 3843 CT et 3845 CT) ont la même toxicité que le corps de référence. Les autres corps sont moins toxiques;
- c) Le rapport des doses toxiques par les voies orale et intrapéritonéale est le plus souvent supérieur à 4, alors que pour le phensuximide il est d'environ 2 : la résorption gastrointestinale de nos composés paraît donc être plus limitée : c'est la substitution sur l'azote indolique qui en paraît être surtout responsable car deux des dérivés non substitués, les 3948 et 3950 CT se rapprochent, sous cet aspect, du phensuximide.

Les symptômes de l'intoxication sont très semblables dans tous les cas : troubles moteurs, prostration, perte du réflexe de redressement et léthargie ; on n'a pas observé de phase d'excitation préalable.

B - ACTIVITES ANTICONVULSIVANTES

- a) Protection vis-à-vis de la mort cardiazolique (crise tonique majeure)

La plupart de nos composés protègent les souris vis-à-vis de la mort cardiazolique pour des doses égales ou inférieures à 1 g/kg per os.

Les composés les plus efficaces sont des succinimides : plusieurs ont une activité égale à celle du phensuximide : ce sont le 3948 CT (non substitué), le 4103 CT (méthyl-1 méthoxy-5 N-propyl) et le 4024 CT (méthyl-1 méthoxy-5 N-éthyl) ; s'en rapproche, le 3835 CT (méthyl-1 N-méthyl).

Ces différents corps ont un indice pharmacologique au moins égal à 24 , c'est-à-dire largement supérieur à celui du phensuximide qui est de 7,5. Des deux corps les plus actifs, les 3948 et 4103 CT , c'est le second qui a l'indice le plus favorable (32 contre 24).

Les principales relations entre la structure et l'activité sont les suivantes :

- 1) Dans toutes les séries, les corps porteurs d'un reste benzyle

soit sur l'azote succinimique (Tableau I 3951 CT, 3839 CT ; Tableau II 4034 CT) soit sur l'azote glutarimique (Tableau III 4034 CT, 4127 CT) soit sur l'azote indolique (Tableau II 3966 CT, 3992 CT, 3993 CT, 3967 CT) sont dénués d'activité.

2) Dans la série des succinimides non méthoxylés en position 5, toutes les substitutions sur les azotes indolique ou succinimique diminuent l'activité (par rapport au 3948 CT, dérivé non substitué) les influences des restes méthyle et éthyle étant cependant modérées contrairement à celle déjà signalée du reste benzyle. Un reste méthyle sur l'azote succinimique peut cependant avoir une influence favorable lorsque l'azote indolique est substitué.

De même, la méthylation sur le carbone du cycle succinimide a des effets variables mais surtout défavorables.

3) Dans la série des succinimides méthoxylés en position 5, on constate que pour les dérivés méthylés en 1, l'activité croît puis décroît avec la longueur du substituant sur l'azote succinimique, l'optimum étant réalisé par le reste propyle.

Le rôle de la méthoxylation sur le benzène paraît modéré.

4) Dans la série des glutarimides ; les méthoxyles sont moins actifs que les succinimides correspondants sauf le composé le plus actif (le 4128 CT méthoxylé en position 5 et méthylé sur l'azote glutarinique) qui équivalait à son homologue succinimide

b) Protection vis-à-vis des crises cardiazoliques cloniques

Contrairement à ce qui a été observé pour la protection vis-à-vis de la grande crise tonique mortelle, aucun de nos composés n'est aussi actif que le corps de référence. S'en rapproche le plus, le 3948 CT, c'est-à-dire le succinimide non substitué ; environ deux fois moins actif, il est aussi deux fois moins toxique et possède donc un coefficient pharmacologique semblable à celui du phensuximide. La plupart des autres corps n'a pas eu d'effet à 1 g/kg : ont fait exception : parmi les succinimides non méthoxylés en position 5, le 3843 CT ; parmi les succinimides méthoxylés, les 4023 CT, 4024 CT et 4103 CT parmi les glutarimides, le 4128 CT.

C - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Ils ont été réalisés avec les deux succinimides non méthoxylés en position 5 les plus actifs, à savoir le 3948 CT et le 3835 CT.

Les résultats en sont présentés dans le Tableau VII qui permet de comparer ces produits non seulement au phensuximide mais aussi à la trimétadione et au phénobarbital, antiépileptiques connus pour leur efficacité, le premier dans le petit mal le second dans le grand mal.

Les doses toxiques qui y figurent ne sont pas identiques à celles

obtenues au Laboratoire de Pharmacologie de l'Institut Pasteur : de telles différences sont fréquentes en raison de la susceptibilité variable des **sou** ches d'animaux : leur importance est, en l'occurrence, **secondaire** puisqu'il est vérifié que nos deux produits sont moins toxiques que le **phensuximide** ; ils le sont, aussi, moins que le phénobarbital et pour le 3948 CT, moins que la trimétadione.

Leur activité anticonvulsivante absolue est caractérisée comme suit :

-vis-à-vis de convulsions électriques : égale (3948 CT) ou inférieure de moitié à celle du phensuximide, supérieure à celle de la trimétadione, inférieure (10 ou 20 fois à celle du phénobarbital) ;

-vis-à-vis des convulsions cardiazoliques trychnimiques ou picrotoxiniques, environ moitié moindre que celles du phensuximide, légèrement supérieure à celle de la trimétadione, et environ deux fois inférieure à celles du phénobarbital.

Leur activité anticonvulsivante relative : si l'on tient compte de leur toxicité et de leur action dépressive, le 3948 CT est plus actif que le phensuximide lui-même un peu plus actif que le 3835 CT, Le coefficient chimiothérapeutique et l'indice de protection du 3948 CT, vis-à-vis de la crise électrique (électrochoc supramaximal souris) sont 3 à 4 fois supérieurs à ceux du phensuximide et même un peu plus favorables que ceux du phénobarbital, produit considéré comme particulièrement actif dans cette technique.

Vis-à-vis des convulsions cardiazoliques, le 3948 CT a un coefficient chimiothérapeutique supérieur à celui du phensuximide, du phénobarbital ou de la trimétadione ; son indice de protection est supérieur à celui du phensuximide ou du phénobarbital, mais légèrement inférieur à celui de la trimétadione, produit considéré comme particulièrement actif dans cette technique. Le 3835 CT reste inférieur à ces produits.

D - CONCLUSIONS

L'étude préliminaire réalisée dans le Laboratoire de Pharmacologie de l'Institut Pasteur par le Docteur Jacob et Mademoiselle E. Guilloux a montré que la plupart de nos dérivés sont peu toxiques par voie orale chez la souris, et préviennent la mort causée par la grande crise tonique cardiazolique ; peu d'entre eux par contre sont capables de prévenir les convulsions cardiazoliques elles-mêmes.

Le plus intéressant de nos composés est le 3948 CT (N'-méthyl indolyl-3')-3 succinimide, dont l'activité anticardiazolique est égale à celle du phensuximide si l'on tient compte de la prévention de la grande crise mortelle, deux fois inférieure si l'on prend comme critère l'abolition des convulsions mais possède toutefois un coefficient thérapeutique très favorable, plus élevé que celui du phensuximide.

Les tests réalisés ensuite dans les Laboratoires de recherches de la Société Chimique Rhône Poulenc ont confirmé et précisé sur la souris :

qu'il est aussi actif que le phensuximide vis-à-vis de la crise majeure électrique,

deux fois moins efficace vis-à-vis des convulsions chimiques (cardiazolique, strychnimique et picrotoxinique),

nettement moins toxique et moins dépressur.

Il possède donc un intérêt thérapeutique potentiel.

Plusieurs autres composés, en particulier le 4103 CT méritent également d'être distingués et des relations observées entre la structure et les activités peuvent aussi servir de base pour la synthèse de nouvelles substances.

ACTIVITE CHEZ LA SOURIS DE L'ACIDE (METHYL-2' INDOLYL-3')-5 BARBITURIQUE 4393 CT

Ce produit a été étudié par voie intrapéritonéale aux doses de 100 (5 souris) 200 (10 souris) et 400 (10 souris) mg/kg I.P. Aucune mortalité n'a été observée dans la semaine suivant les administrations. Alors que l'hexobarbital provoque, dès la dose de 50 mg/kg I.P., une narcose de, en moyenne, 47 minutes, ce produit n'a pas eu de tel effet : au contraire, il a provoqué de l'agitation, avec bonds et de l'hyperexcitabilité avec ébauche de phénomène de Straub ; ces phénomènes apparaissaient dès 100 mg/kg et étaient très nets et durables (jusqu'à 24 heures) pour 200 et 400 mg.

En conclusion, ce corps est donc un barbiturique très peu toxique mais il est également démuné d'action hypnotique chez la souris chez laquelle il est au contraire un stimulant. De tels barbituriques ont déjà été signalés. L'intérêt de celui-ci est cependant réduit par le fait qu'il provoque, en même temps que la stimulation, des troubles moteurs.

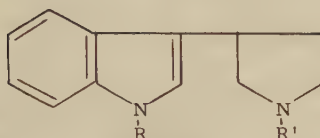
ACTIVITE ANTIFONGIQUE D'INDOLYL-3 SUCCINIMIDES

Essais vis-à-vis de *Candida albicans* et *Saccharomyces cerevisiae* (Ces recherches ont été effectuées par Monsieur F. Boyer que je tiens à remercier ici spécialement).

Technique - Les produits sont dissous dans l'acétone et incorporés à doses croissantes à de la gélose fondue et maintenue à 50°. Chaque tube de gélose (10 cm³) est coulé dans une boîte de Pétri. On laisse une nuit à 37° pour permettre l'évaporation de l'acétone. Chaque boîte est alorsensemencée en surface avec une goutte d'une dilution à 10⁻⁴ d'une culture de 24 heures de *Candida albicans* ou de *Saccharomyces cerevisiae* et déposée à 37°. Les résultats sont notés après 24 heures de séjour à cette température.

L'activité de ces produits a été comparée à celle d'un produit connu la mycostatine (Tableau VIII).

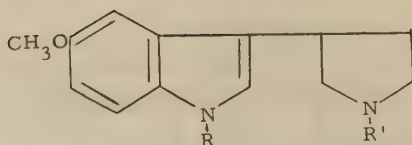
TABLEAU I



Légende du Tableau :

- (1) - Activités exprimées par le rapport des doses 50 % actives de sérotonine après et avant inhibiteur. Pour une concentration déterminée d'inhibiteur (0,1 mg/1 et 1 mg/1) le pouvoir antagoniste est d'autant plus élevé que ce rapport est plus grand.
- (2) - Doses en mg/lg I. V. inhibant de 50 % l'hypertension (2ème phase) par la sérotonine (5HT).
- (3) - Doses en mg/kg I. V. inhibant de 50 % l'hypertension par l'adrénaline.
- (4) - Doses en mg/kg qui tuent 50 % des souris (2 à 3 souris sur 5).
- (5) - L'inhibition du lèchement ou du bond est exprimée par la dose (en mg/kg) qui porte la moyenne des temps de lèchement ou de bond de 5 souris à un temps supérieur ou égal à 20 secondes. Ce test est un test d'analgésie utilisé comme test de déficit sensori-moteur.
- (6) Δt est, en degrés centigrades le plus grand écart de température par rapport à la température observée après administration par voie intraveineuse d'une dose de 3 mg/kg.

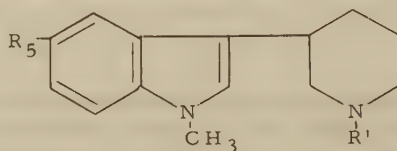
TABLEAU II



N° de la série CT	R	R'	UTERUS DE RATTE		ACTIVITES CHIEN		SOURIS		
			Activités anti-5HT (1)		anti- 5HT(2)	anti- Ad. (3)	Toxicité		Action thermo analgé- sique
			0,1mg/1	1mg/1			DL-50 (4)	Délai de la mort	(5)
4047	CH ₃	CH ₃	1		4 - 8	8	200	2 h	200
4048	CH ₃	C ₂ H ₅	1		2 - 4	> 4	300	0,5 h	<u>75</u>
4049	CH ₃	C ₂₂ C ₆ H ₅	2		2 - 4	> 4	400	8 h	400
3975	CH ₂ C ₆ H ₅	H	2		4	> 4	600	8 h	400
4044	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	3		2	> 4	200	2 h	100
4045	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	2		2	> 4	300	2 h	<u>75</u>
3968	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	2		2	> 2	400	2 h	

Même légende Tableau I -

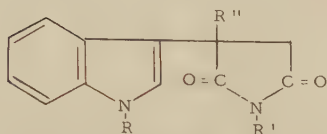
TABLEAU III



N° de la série CT	R ₅	R'	UTERUS DE RATTE		ACTIVITES CHIEN		SOURIS			LAPIN
			Activités anti-5HT(1)		anti- 5HT(2)	anti- Ad.(3)	Toxicité		Action thermo analgé sique	Action sur la tempé rature
			0,1mg/1	1mg/1			DL-50 (4)	Délai de la mort	(5)	Δt (6)
4050	H	H	3		2	> 2	200	1 à 8j	100	
4051	H	CH ₃	5		1 - 2	> 2	300	8 à 24j	<u>50</u>	
4052	H	CH ₂ C ₆ H ₅	1		8	> 2	200			
4136	OCH ₃	H	1 - 2		4	> 4	150	4 h		
4150	OCH ₃	CH ₃	8 (16)		4 - 8	> 8	200	2 h		
4135	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	1 - 2		2 - 4	> 4	100	8 h	> 25	0,2

Même légende que Tableau I

TABLEAU IV



N° de la série CT	R	R'	R''	DL-50 approximative en g/kg		Dose protectrice per os approx. vis-à-vis du cardiazol(g/kg)		Indice Théra- peutique
				per os (1)	I. P. (2)	mort (3)	convulsion (4)	
Phensuximide				1 à 2	0,5 - 1	0,125-0,25	0,25 à 0,5	7,5
3948	H	H	H	2 à 4	1	0,125	0,5 - 1	24
3949	H	CH ₃	H	> 8	1 - 2	0,5	inactif 1	> 16
3950	H	C ₂ H ₅	H	2 - 4	1	0,5	inactif 1	> 6
3951	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H			inactif		
3833	CH ₃	H	H	> 8	> 2	0,5 - 1	> 1	> 12
3835	CH ₃	CH ₃	H	> 8	1 - 2	0,25 - 0,5	> 1	> 24
3837	CH ₃	C ₂ H ₅	H	> 8	1	0,5 - 1	> 1	> 10
3839	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	4 - 8	1	inactif		
3841	C ₂ H ₅	H	H	> 8	0,5 - 1	1		> 8
3843	C ₂ H ₅	CH ₃	H	4 - 8	0,5 - 1	0,5	1	> 12
3845	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	4	0,5 - 1	1	1	4
3847	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	H			inactif		
4055	CH ₃	H	CH ₃	8	> 2	0,5	> 1	16
4056	CH ₃	CH ₃	CH ₃	> 8	1,5	0,5 - 1	> 1	8 - 16
4062	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	4		inactif		

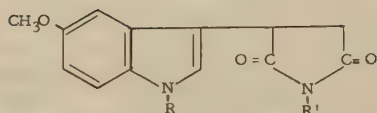
(1) et (2) Doses en (g/kg) qui tuent 50 % des souris.

(3) Doses en g/kg qui diminuent de 50 % la mortalité par 125 mg/kg de cardiazol ;
inactif : produit ne protégeant pas à 1 g/kg.

(4) Doses en g/kg qui, suppriment les convulsions cloniques provoquées par le
cardiazol.

(5) Indice thérapeutique = Rapport de la dose mortelle du dérivé sur la dose active.

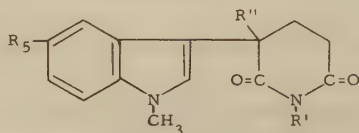
TABLEAU V



N° de la série CT	R	R'	DL-50 approximative g/kg toxicité		Dose protectrice per os approximative vis-à-vis du cardiazol (g/kg)		Indice Thérapeutique
			per os	I. P.	mort	convulsion	
Phensuximide			1 à 2	0,5 - 1			
4022	CH ₃	H	> 8		1		> 8
4023	CH ₃	CH ₃	8	> 2	0,5	1	16
4024	CH ₃	C ₂ H ₅	8	> 2	0,25	1	32
4103	CH ₃	C ₃ H ₇	> 4	≤ 1	0,125	1	> 32
4116	CH ₃	isoprop.	> 4	2	0,5	inactif	> 8
4104	CH ₃	C ₄ H ₉	> 4		0,5 - 1	inactif	> 4
4034	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	> 8	2	inactif		
3966	CH ₂ C ₆ H ₅	H			inactifs		
3992	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃			"		
3993	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅			"		
3967	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅			"		

Même légende que le tableau IV

TABLEAU VI



N° de la série CT	R'	R''	R ₅	DL-50 approximative g/kg toxicité		Dose protectrice per os approximative vis-à-vis du cardiazol (g/kg)		Indice Thérapeutique
				per os	I. P.	mort	convulsion	
4032	H	H	H	> 8	> 2	1		
4033	CH ₃	H	H	> 8	> 2	1		
4034	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	> 8	> 2	inactif		
4064	CH ₃	CH ₃	H	> 8	> 2	1	inactif	> 8
4128	CH ₃	H	OCH ₃	> 4	2	0,5	1	> 8
4127	CH ₂ C ₆ H ₅	H	OCH ₃	> 4	2	inactif		

Même légende que le tableau IV

Produits	Toxicité	ELECTROCHOC		CARDIAZOL		STRYCHNINE		PICROTOXINE	
		Traction	Indices phar- DA-50 macologiques 1 - 2	rapport pour la dose indiquée °°	convulsion finale °°	Indices phar- macologiques 1 - 2	rapport pour la dose indiquée °°	convulsion finale °°	rapport pour la dose indiquée °°
CT	DL-50	DA-50							
3948	4000	520	170	23,5 3	1,6 à 150 2,4 à 300	13,3 1,7	1,25 à 300	tonique	2,05 à 300
3835	1500	365	360	4,1 1	1,5 à 150 2,2 à 300	5 1,2	1,4 à 300	tonique	2,3 à 300
Phensu- ximide	970 °°	175	165	5,9 1	2,3 à 150	6,6 1,1	1,35 à 150	tonique	2,2 à 150
Triméta- dione °	2100	800	850	2,4 0,94	2,4 à 400	5,2 2	1,17 à 400	tonique	2,05 à 450
Phéno- barbital°	190	40	18	10,5 2,2	2,5 à 30	6,3 1,3	1,5 à 75	tonique	1,9 à 35

° - Les résultats concernant la Trimétadione et le Phénobarbital ont été notés dans le Tableau à titre d'information seulement, les essais n'ayant pas été faits comparativement avec les autres produits.

°°. Rapport = Dose convulsivante chez les traités

Dose convulsivante chez les témoins

°°°. Résultat trouvé dans l'article de Chen, Graham & Ensor (J. Labor. and Clin. Med., 1953, 41, 78)

Les DL-50 et DA-50 en mg/kg per os

- Indices pharmacologiques : 1 - DL-50 2 - DA-50 traction ce dernier indice exprime l'efficacité du produit en fonction de la toxicité "neurologique" déterminée par le test de traction.

Dose active

Dose active

TABLEAU VIII

Activité inhibitrice vis-à-vis de
Candida albicans

Produits	Concentrations en mg/cm ³				
N° C T	0,125	0,25	0,50	0,75	1
Témoin (1)	+++				
Témoin (2)	+++				
3833	++	++	++	+	-
3835	++	+	2 col.	-	-
3837	++	+	+	-	-
3839	++	++	+	+	+
3841	++	++	+	+	+
3843	+	+	1 col.	-	-
3845	+	-	-	-	-
3847	++	++	++	lecture impossible gélose trouble -	
Mycostatine	+	+	-	-	-

Légende - +++ colonies innonbrables
 ++ environ cent colonies
 + quelques colonies
 - absence de culture

Témoin(1) : gélose pureensemencée avec *Candida albicans*

Témoin(2) : identique à témoin (1) mais contenant de l'acétone

Vis-à-vis de *Saccharomyces cerevisiae*, aucun de ces produits n'a
montré d'activité à 1 mg/cm³ -

BIBLIOGRAPHIE

Pharmacologie

- 1 - J.H. GADDUM, K.A. HAMEED, D.E. HATHWAY et F.F. STEPHENS
Quat. J. exper. Physiol., 1955, 40, 49
- 2 - E.N. SHAW et D.W. WOOLLEY Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.,
1957, 96, 439
- 3 - G. WOOLFE et A.D. MacDONALD J. Pharmacol. Exp. Ther.,
1944, 80, 300
- 4 - J. JACOB et M. BLOZOVSKI Arch. Int. Pharmacodyn., 1959, 122, 287
- 5 - N.B. EDDY et D. LEIMBACH J. Pharmacol. Exp. Ther.,
1953, 107, 385
- 6 - J.H. BIEL, P.A. NUHFER et A.C. CONWAY Ann. of the New York
Acad. of Sciences, 1959, 80, 568
- 7 - M. JULIA, J. IGOLEN, M. FELIX et J. JACOB C.R. Acad. Sci.,
1960, 250, 1741-1743
- 8 - J. JACOB et F. CUGURRA Arch. Int. Pharmacodyn., 1960, 123, 362
- 9 - S. COURVOISIER, R. DUCROT et L. JULOU S. Garattini et V. Chetti,
Elsevier Publishing Company, Amsterdam, Londres, New York
Princeton, 1957
- 10 - E.A. SWINYARD, W.C. BROWN et L.S. GOODMAN J. Pharmacol.,
1952, 106, 319
- 11 - M.J. ORLOFF, H.L. WILLIAMS et C.C. PFEIFFER Proc. Soc. Exp.
Biol. Med., 1949, 70, 254

CONCLUSIONS

Nous avons réalisé dans ce travail la synthèse de diacides indoliques en position 3 sur le noyau hétérocyclique. Ces corps présentent un triple intérêt :

1°) Ils perdent avec la plus grande facilité un groupement carboxylique et donnent des monoacides indoliques qui sont à rapprocher des auxines, comme les diacides de départ ;

2°) Les diacides indolylsucciniques, qui constituent la partie principale de ces recherches, ont permis de préparer des succinimides. Les homologues supérieurs ou acides indolylglutariques ont conduit de même à des glutarimides ;

3°) Par la réduction de ces imides on parvient à des amines hétérocycliques, pyrrolidines et pipéridines indoliques. Relativement au noyau indolique, ces corps possèdent un azote exactement dans la même position que celui des tryptamines classe de composés doués de propriétés anti-sérotonine.

L'acide indolylsuccinique lui-même a déjà été préparé de différentes manières mais toutes les méthodes utilisent comme point de départ un dérivé indolique, ce qui limite leurs possibilités.

Nous avons mis au point et utilisé des méthodes de synthèses plus générales.

L'acétylsuccinate d'éthyle se brome facilement sur le méthyle terminal . Par condensation du cétoester avec des amines aromatiques secondaires suivies d'une cyclisation, nous avons obtenu des esters d'acides indolyl-3 succiniques N-substitués.

L'acide N-méthyl indolyl-3 succinique préparé à partir de la méthylamine a été identifié au produit de méthylation de l'acide indolyl-3 propionique connu.

La structure des corps synthétisés par cette méthode étant ainsi vérifiée, nous avons préparé divers diacides indoliques. Ils se décarboxylent tous en acides propioniques correspondants.

En faisant réagir les diacides (ou leurs esters) avec des amines primaires, l'urée ou l'ammoniac, on obtient les amides et les imides correspondants. Ceux-ci ont été réduits par l'hydrure de lithium aluminium, les premiers en diamines, les seconds en pyrrolidines. Les pyrrolidines

non substituées sur l'azote n'ont pu être préparées par réduction des imides mais par débenzylation, au charbon palladié, des benzylpyrrolidines correspondantes. Des diols indoliques ont été synthétisés par réduction des diacides.

L'ensemble de ces réactions a également été étudié et réalisé pour la série des homologues supérieurs, c'est-à-dire celle des acides(indolyl-3')-2 glutariques.

Par contre, en condensant le bromacétylsuccinate d'éthyle avec l'aniline, nous avons obtenu l'indolyl-2 succinate d'éthyle, isomère de l'indolyl-3 succinate d'éthyle. L'acide indolyl-2 succinique n'a pas pu être isolé après saponification ; celle-ci s'accompagne en effet d'une monodécarboxylation immédiate pour donner l'acide indolyl-2 propionique : les groupements carboxyles portés par le carbone "2" de l'indole, sont, en effet, très labiles.

Nous avons enfin complété l'étude de ces diacides indoliques par celle de l'acide indolyl-3 malonique qui est le plus simple des diacides. Nous avons utilisé la méthode de cyclisation de Fischer sur des phénylhydrazones, en particulier, sur celle de l'acétonylmalonate d'éthyle. Selon les agents de cyclisation, nous avons obtenu, d'une part avec le trifluorure de bore, l'ester éthylique de l'acide méthyl-2 indolyl-3 malonique, d'autre part avec l'acide polyphosphorique, la phényl-2 carbéthoxy-4 méthyl-6 pyridazinone-3 . A partir de l'ester de l'acide méthyl-2 indolyl-3 malonique nous avons préparé l'acide indolyl-3 barbiturique correspondant.

La pyridazinone peut dans certaines conditions se transposer en acide indolique correspondant.

L'étude pharmacologique nous a confirmé l'ensemble des propriétés antisérotonine des dérivés indolylpyrrolidines et indolylpipéridines . Elle nous a, d'autre part, permis de noter parmi les indolylsuccinimides doués de propriétés anticonvulsivantes le coefficient thérapeutique très favorable de trois de nos produits. En particulier, le 3948 CT qui est aussi actif que le phensuximide vis-à-vis de l'électrochoc supramaximal peut, en raison de sa plus faible toxicité et de sa plus faible activité dépressive, se révéler être un antiépileptique des plus intéressants.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
Bibliographie	7
PARTIE THEORIQUE - CHAPITRE I	
ACIDES ET DERIVES INDOLYL SUCCINIQUES	
I - L'acide indolyl-3 succinique	9
II - Les acides indolyl succiniques et la synthèse de Bischler	13
III - Les indolyl succinimides	21
IV - Les indolyl pyrrolidines	23
V - Les diamidess indolyl succiniques	25
VI - Les indolyl butanediols	25
VII - Les matières premières	26
Bibliographie	30
PARTIE THEORIQUE - CHAPITRE II	
ACIDES HOMOLOGUES DE L'ACIDE INDOLYL SUCCINIQUE ET DERIVES CORRESPONDANTS	
I - Acides indolyl glutariques N-substitués	33
II - (Indolyl-3')-3 pipéridines - autre synthèse -	39
III - Diacides et dérivés (indolyl-3') 2 alcoylés	41
Bibliographie	43
PARTIE THEORIQUE - CHAPITRE III	
ACIDE INDOLYL-3 MALONIQUE ET DERIVES CORRESPONDANTS	
I - Essais de préparation par carbéthoxylation	45
II - Essais de préparation par la réaction de Fischer	48
Bibliographie	54
PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE I	
ACIDES ET DERIVES INDOLYL-3 SUCCINIQUES	
I - Acide indolyl-3 succinique	55
II - Acides indolyl-3 succiniques N-substitués	58
III - Acides méthoxy-5 indolyl-3 succiniques N-substitués	72
IV - Ester de l'acide indolyl-2 succinique	79
V - Succinimides	82
VI - Pyrrolidines	96
VII - Diamides	108
VIII - Diols	111
Bibliographie	113

PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE II	
ACIDES HOMOLOGUES DE L'ACIDE INDOLYL-3	
SUCCINIQUE ET DERIVES CORRESPONDANTS	
I	- Acides (indolyl-3')-2 glutariques N-substitués 115
II	- Glutarimides 123
III	- Pipéridines 127
IV	- Pipéridines - autre synthèse - 131
V	- Dérivés de l'acide (benzyl-1' indolyl-3')- 2 glutarique 137
VI	- Acides (indolyl-3)-2 succiniques 2 alcoylés 141
VIII	- (Méthyl-1' indolyl-3')-3 succinimides alcoylés 146
VIII	- Acides (indolyl-3')-2 glutariques 2 alcoylés 148
IX	- (Méthyl-1' indolyl-3')-3 glutarimides alcoylés 150
	Bibliographie 151
PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE III	
ACIDE INDOLYL-3 MALONIQUE ET DERIVES	
CORRESPONDANTS	
I	- Essais de préparation par carbéthoxylation 153
II	- Essais de préparation par la réaction de Fischer 158
	Bibliographie 167
SPECTRES	168
PARTIE PHARMACOLOGIQUE	171
I	- Les pyrrolidines et les pipéridines 172
II	- Les succinimides et les glutarimides 181
III	- Tableaux 187
	Bibliographie 193
CONCLUSIONS	195

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté.

LA FONCTION HYDRAZINE

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 29 mai 1962.

Le Doyen
de la Faculté des Sciences,
M. ZAMANSKY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
JEAN ROCHE.

DEUXIÈME THÈSE

1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50
51	51
52	52
53	53
54	54
55	55
56	56
57	57
58	58
59	59
60	60
61	61
62	62
63	63
64	64
65	65
66	66
67	67
68	68
69	69
70	70
71	71
72	72
73	73
74	74
75	75
76	76
77	77
78	78
79	79
80	80
81	81
82	82
83	83
84	84
85	85
86	86
87	87
88	88
89	89
90	90
91	91
92	92
93	93
94	94
95	95
96	96
97	97
98	98
99	99
100	100

Propositions données par la Faculté

ACHÈVE D'IMPRIMER
LE DEUX JUIN 1962
J. G. & J. G.
INSTITUT PASTEUR

M. ZAMANSKY
de la Faculté des Sciences
Le Doyen
Paris, le 25 mai 1962
Vu et approuvé :

Jean ROCHE
de l'Académie de Paris
Le Recteur
Vu et remis d'imprimer :

